FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N° 279

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CORPELET Philippe

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

né le 11 Mai 1940, à la Ferté-sous-Jouarre (Seine-et-Marne).

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1970

UNE ASSOCIATION ANTIBIOTIQUE-CORTICOÏDE EN THÉRAPEUTIQUE LOCALE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE.

Président : Mr. M. AUBRY, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CORPELET Philippe

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

né le 11 Mai 1940, à la Ferté-sous-Jouarre (Seine-et-Marne).

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1970

UNE ASSOCIATION ANTIBIOTIQUE-CORTICOÏDE EN THÉRAPEUTIQUE LOCALE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE.

Président : Mr. M. AUBRY, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS (6e)

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A MON FILS

A MA GRAND'MÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A LA MÉMOIRE

du Docteur Jacques SONER

de Jean-François DUMOULIN

A Monsieur le Professeur M. AUBRY

Professeur de Clinique Oto-rhino-laryngologique

à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

qu'il veuille trouver ici
l'expression de notre
profond respect.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Docteur H. HENROT

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

qui, par sa gentillesse et
son bienveillant intérêt,
a su guider nos premiers pas
dans la spécialité,

qu'il veuille agréer notre
profonde reconnaissance et
notre fidèle attachement.

Aux Laboratoires du Dr. E. BOUCHARA

Au Docteur C. GIGAUT

qui ont contribué à la réalisation de cette thèse,

qu'ils veuillent accepter notre reconnaissance et nos remerciements.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

qui ont guidé mes études de Médecine et mon Externat
dans les Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur GUENIN

Monsieur le Professeur MAHOUDEAU

Monsieur le Professeur GAULTIER

Monsieur le Professeur MORIN

Monsieur le Docteur PESTEL

Monsieur le Professeur BOURDIAL

A Monsieur le Professeur Ch. GOUYGOU

qui m'a guidé par ses
conseils tout au long
de mes études de Médecine.

A Monsieur le Docteur J. GANDON

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

et à Monsieur le Docteur Cl.-E. NANDRUP

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

dont les conseils ne m'ont jamais fait défaut.

A Messieurs les Docteurs ALADENISE
COURTIAL
INGHEL
GUIONIE
SACKSTEDER

Au Personnel du Service O.R.L. de l'Hôpital Bichat

UNE ASSOCIATION ANTIBIOTIQUE CORTICOÏDE

EN THÉRAPEUTIQUE LOCALE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

INTRODUCTION

INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION D'UN DÉRIVÉ CORTICOÏDE ET D'UN ANTIBIOTIQUE EN O.R.L.

L'emploi local des antibiotiques et des dérivés corticoïdes n'est plus discuté aujourd'hui. Il s'impose chaque fois que les inconvénients d'un recours à la voie générale sont hors de proportion avec la gravité de l'affection à traiter.

Cette association thérapeutique est d'un intérêt majeur en pratique O.R.L.. Des règles précises se sont dégagées et des impératifs ont imposé l'emploi simultané de ces deux médications, déjà si efficaces lorsqu'on les prescrit isolément, pour les raisons suivantes :

1 - La corticothérapie isolée fait courir le risque de déclencher une complication infectieuse.

2 - L'infection détermine l'apparition de réactions inflammatoires sur lesquelles la corticothérapie est très efficace.

3 - L'infection est susceptible d'engendrer des réactions allergiques.

Nous allons examiner successivement chacune de ces trois propositions.

1 - La corticothérapie isolée risque de déclencher l'infection.

L'explication de ce phénomène est donnée par DE GENNES ; il indique que l'activité anti-inflammatoire, l'inhibition des réactions cellulaires rendent compte de l'action pro-infectieuse de la corticothérapie.

Localement, la cortisone agit en atténuant les réactions de défense de l'organisme telles que formation des anticorps, afflux des globules blancs qui sont indispensables à la lutte contre l'infection.

L'association antibiotique et anti-inflammatoire permet non seulement d'éviter une complication infectieuse du corticostéroïde, mais aussi de faire agir successivement les propriétés particulières de ces deux moyens thérapeutiques.

Ceci est très appréciable dans certaines manifestations infectieuses, et en thérapeutique locale principalement, où chacun des composants agit directement sur le foyer infectieux.

2 - L'infection détermine l'apparition de réactions inflammatoires sur lesquelles la corticothérapie est très efficace.

Sous le nom d'infection, on désigne tous les troubles qui résultent de la pénétration dans l'organisme d'un être vivant microscopique qui lui est étranger. Devant cette agression microbienne, les réactions cliniques de l'organisme s'expriment localement par la rougeur, la chaleur qui en sont les signes classiques et par des réactions générales cliniques et biologiques. L'association d'un antibiotique et d'un corticoïde permet une action simultanée de ces deux substances sur les phénomènes inflammatoires et infectieux.

Il semble d'ailleurs que l'emploi conjoint de ces deux médications renforce l'activité de l'antibiotique.

3 - L'infection peut être une cause d'allergie.

Jusqu'à présent, on admettait que, par ses altérations tissulaires, l'allergie pouvait faire le lit de l'infection. Or, il est maintenant prouvé que les poussées infectieuses peuvent favoriser la révélation d'un terrain allergique jusque là méconnu.

L'infection d'origine microbienne ou virale peut déterminer une sensibilisation de l'organisme et déclencher des réactions allergiques.

Un exemple en est donné par la vaccine.

Chez un sujet jeune, la vaccine évolue suivant une certaine chronologie : maculo-papule au 4ème jour, vésicule au 5ème, acmé au 11ème, puis dessiccation et cicatrisation ; mais si l'on revaccine ce sujet plusieurs mois après ou plusieurs années après, l'organisme présente une modalité de réactions toute différente. Les lésions n'évoluent pas de la même façon, tant dans leur précocité que dans leur intensité. La primo-vaccination a créé un état d'allergie.

Un autre exemple typique est celui du bacille tuberculeux.

Le phénomène de Koch chez le cobaye est l'exemple le plus typique d'une capacité réactionnelle modifiée par une première infection.

Cette allergie, née du développement dans l'organisme d'un microbe, entre dans le cadre des autres phénomènes allergiques, bien d'autres antigènes inertes (pollens, poussières, etc...) pouvant rendre l'organisme intolérant au retour de cet antigène.

Le problème de l'allergie bactérienne dans le domaine des rhino-sinusites a été l'objet d'un travail d'APPAIX, à la Clinique O.R.L. de la Faculté de Médecine de Marseille. Son expérience porte sur 338 malades. Parmi ceux-ci :

- 138 ont présenté des tests bactériens posi-

tifs ;

- pour 98 d'entre eux, la preuve de l'allergie bactérienne a pu être apportée par les épreuves complémentaires indispensables en allergologie.

Il a pu ainsi démontrer que l'incidence générale de l'allergie microbienne s'établit à 35 %.

Sur le plan étiologique, APPAIX a observé la remarquable homogénéité des réponses aux tests bactériens de différentes origines. Les tests mettent en évidence :

- la prédominance de la sensibilité aux filtrats streptococciques ;
- la possibilité de sensibilisations associées notamment aux pneumallergènes et à la candidine.

Pour WOLFROMM, l'allergie microbienne est seulement de 8,27 % sur 145 cas; pour CASTELAIN et BENOIT, de 16 % sur 900 cas.

En fait, cette allergie n'est pas discutée et l'unanimité se fait :

- pour attribuer au streptocoque une priorité ;
- pour admettre la fréquence de ces sensibilisations cutanées ;
- pour insister sur la coexistence habituelle de l'allergie bactérienne et d'autres sensibilisations.

Cette allergie microbienne relève toujours du conflit antigène - anticorps.

PLAN DE L'ÉTUDE

I - PRINCIPES ACTIFS DE L'ASSOCIATION.

1/- Un antibiotique : le chloramphénicol.

2/- Un dérivé corticoïde hydrosoluble : le métasulfobenzoate de prednisolone.

II - ETUDE TOXICOLOGIQUE.

1/- Gouttes auriculaires.

2/- Soluté nasal.

III - ESSAIS CLINIQUES de l'ASSOCIATION en O.R.L..

1/- Expérimentation clinique des gouttes auriculaires.

a/- Service du Pr. MOUNIER-KUHN.

b/- Service du Dr. HENROT.

c/- Service du Dr. BOURDIAL.

d/- Résultats.

e/- Conclusions.

2/- Expérimentation clinique du soluté nasal.

a/- Service du Dr. HENROT.

b/- Service du Pr. MOUNIER-KUHN.

c/- Résultats.

d/- Conclusions.

IV - ETUDE DE LA TOLERANCE LOCALE DU PRODUIT.

1/- Soluté nasal.

2/- Soluté auriculaire.

V - CONCLUSIONS GENERALES.

LES PRINCIPES ACTIFS DE L'ASSOCIATION EXPÉRIMENTÉE

Elle est composée d'un antibiotique à large spectre et d'un corticostéroïde hydrosoluble.

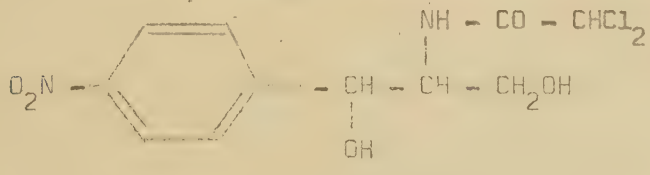
I - UN ANTIBIOTIQUE : LE CHLORAMPHÉNICOL.

a)- Constitution.

Le Chloramphénicol a été isolé sous forme pure par BARTZ, en 1948, à partir de cultures de Streptomyces Venezuelae. Sa constitution, établie par REBSTACK, CUCKS, CONTRALIS et BARTZ, offre une grande singularité par la présence de deux groupements inconnus jusqu'alors dans les produits d'origine biologique :

- un groupement nitré arylique,
- un reste dichloracétique.

Le Chloramphénicol est le dérivé D (-) thréo, c'est-à-dire un des quatre isomères possibles répondant à la formule 1 p.nitrophényl 2 dichloracétamide propane 1,3 diol.



b)- Solubilité.

Le Chloramphénicol se présente sous forme de

plaquettes ou de fines aiguilles incolores très amères, fusibles à 150°, peu solubles dans l'eau, très solubles au contraire dans l'acétate d'éthyle, l'éthanol, le méthanol, l'acétone, le propylène glycol.

c)- Stabilité.

Le Chloramphénicol est thermostable ; ses solutions aqueuses supportent sans inconvénient une ébullition de 5 heures et restent actives pendant un mois à 37°. Acidifiée, la solution reste active pendant 24 heures à 25°. Par contre, en présence de bases (pH : 10,8), elle perd 87 % de son activité antimicrobienne en 24 heures.

d)- Spectre antibiotique.

La diffusion rapide du Chloramphénicol dans les tissus, jointe à l'étendue de son spectre antibactérien, explique qu'il soit indiqué pour le traitement de première urgence des infections graves ; en effet, la détermination de la sensibilité des germes en cause confirme, le plus souvent, l'activité bactériostatique et bactéricide du Chloramphénicol.

La distribution suivante permet de diriger en principe l'utilisation thérapeutique de cet antibiotique.

- Cocci Gram positif aérobies :
  . Action très utile sur les staphylocoques en cas de pénicillino-résistance, sur les streptocoques et les pneumocoques.
- Cocci Gram négatif aérobies :
  . Effets notables sur les méningocoques et le gonocoque.
- Bacilles Gram négatif :
  . Le véritable champ d'action du Chloramphénicol est les salmonelloses : S. paratyphi, S. typhimurium, S. schottmulleri, Enteridis, etc...

- Bacilles Gram positif aérobies :
  . In vitro, action égale à celle de la streptomycine ou l'auréomycine à l'égard du B. anthracis.
- Spirochètes.
- Rickettsies.
- Miyagawanelles.
- Gros virus, psittacose.

Par contre, le Chloramphénicol est dénué de toute activité curative vis-à-vis des processus infectieux provoqués par de petits virus (grippe, poliomyélite, variole, fièvre aphteuse).

e)- Résistance.

Le Chloralphénicol provoque très rarement l'apparition de souches résistantes, ce qui représente un avantage certain pour une préparation destinée à l'usage local. La résistance naturelle n'est pas fréquente, en dehors de l'insensibilité initiale de certaines espèces microbiennes :

- Clostridium botulinum,
- Clostridium sporogenes,
- Erysipelothrix rhusiopathiae,
- Welchia perfringens,
- Petits virus,
- Mycetes,
- Protozoaires.

= La résistance acquise in vitro n'est ni fréquente ni facile à obtenir. Elle est du type pénicillinique. Elle procède par étapes : il faut multiplier les passages en milieu additionné de Chloramphénicol. Par passages ultérieurs sur milieux dépourvus d'antibiotique, la résistance acquise disparaît partiellement (GOFFEY).

Les essais sur Salmonella ont le plus souvent échoué (MARTIN, CHABBERT, SURREAU).

La résistance croisée entre le Chloramphénicol, l'auréomycine et la terrafongine ne s'observe qu'avec certains germes Gram négatif, rarement d'ailleurs et dans certaines conditions.

= La résistance acquise in vivo ne semble pas plus fréquente que la résistance in vitro.

LLOYD et coll. insistent sur le fait que le staphylocoque doré devient très rarement résistant au Chloramphénicol.

f)- Accidents - Incidents.

La toxicité du Chloramphénicol, lorsqu'il est utilisé par voie générale, doit être évoquée, bien que les accidents soient très rares. Cet antibiotique est myélo-toxique.

Dès 1949, SMADEL avait attiré l'attention sur la présence dans sa molécule du radical nitrobenzène. Les recherches de TARA (1954), démontrant la constance d'une benzénémie chez les malades traités par le Chloramphénicol, paraissent confirmer le rôle de cette structure dans le déterminisme de troubles assez analogues à ceux du benzénisme professionnel.

Il paraît difficile de parler de toxicité vraie en raison de la grande rareté relative des accidents, d'ailleurs appréciée différemment selon les auteurs :

- 1 pour 10.000 à 20.000 (J. BERNARD),
- 1 pour 100.000 à 200.000 (TILIS).

Certains facteurs peuvent être retenus comme déclenchants : allergie, idiosyncrasie, chimiothérapie associée.

En ce qui concerne l'usage topique du Chloramphénicol, le problème est différent en raison du choix d'excipients non pénétrants pour les formes destinées à l'emploi local. Dans l'étude réalisée, la tolérance cutanéo-muqueuse est, dans l'immense majorité des cas, excellente.

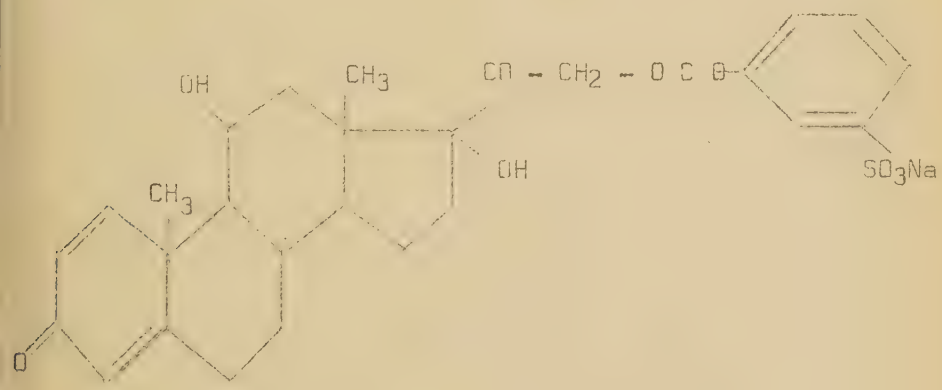
Le très large spectre de cet antibiotique, sa tolérance parfaite en font donc un anti-infectieux de choix en thérapeutique locale O.R.L., où l'on rencontre fréquemment des associations polymicrobiennes.

II - UN DÉRIVÉ CORTICOÏDE HYDROSOLUBLE : le METASULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE.

a)- Constitution chimique.

Le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone résulte de l'estérification de la fonction alcool primaire en 21 de la prednisolone par le reste acide carboxylique de l'acide m-sulfobenzoïque, le reste acide sulfonique étant lui-même salifié par un atome de sodium.

La formule est la suivante :



21 (m Sulfobenzoate sodique) de 3,20 dioxo 11 β , 17 α , 21 trihydroxy, 1-4 Prégnadiène

b)- Caractéristiques physico-chimiques.

C'est une poudre microcristalline blanche, hygroscopique, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther et l'acétone.

c)- Raisons du choix de la Prednisolone.

Ce corticoïde est très actif et présente, de ce fait, de nombreux avantages pour une préparation destinée à l'emploi local.

De nombreuses études biologiques et cliniques ont permis d'établir qu'il avait, par voie générale, une activité thérapeutique 4 à 6 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone. En outre, son action est plus rapide et ses effets secondaires beaucoup plus rares, comme le démontre le tableau ci-dessous (p. 21).

La Prednisolone a conservé de l'hydrocortisone dont elle dérive une action anti-inflammatoire élective au contact des tissus, avec une puissance accrue, au moins deux fois supérieure.

Par rapport à l'hydrocortisone, la prednisolone renforce d'environ 40 % la résistance capillaire qui est intimement liée au processus anti-inflammatoire.

L'efficacité de la Prednisolone s'explique par les propriétés :

- anti-inflammatoires,
- anti-allergiques,
- anti-exsudatives,
- anti-érythémateuses,
- anti-prurigineuses,

qu'elle exerce localement.

Ce dérivé offre donc les qualités requises pour donner, à une préparation destinée à l'usage topique,

FREQUENCE RELATIVE DES DIFFERENTS EFFETS SECONDAIRES DES DERIVES CORTISONIQUES

EFFETS SECONDAIRES	CORTISONE	HYDRO-CORTISONE	PREDNISONE	6 METHYL PREDNISOLONE	16 METHYLENE PREDNISOLONE	TRIAM-CINOLONE	PARA-METHA-SONE	DEXA-METHA-SONE	BETA METHA-SONE
Rétention de sodium	+++	+++	+	0	0	0	+	+	0
Fuite potassique	+++	+++	+ +	+ +	+	+ +	+	+ +	+
Hypertension artér.	+ +	+ +	+	0	0	0	0	+	+
Stimulation psych.	+++	+++	+++	+	+	+	+ +	+ +	+
Augmentation de l'appétit et poids	+ +	+ +	+ +	+	+	-	+ +	++++	+
Ulcère gastrique	+ +	+ +	++++	+	+	+	+ +	+ +	
Purpuras, ecchymoses	+	+	+ +	+++		+++	+ +	+ +	
Hypercorticisme, faciès lunaire, hirsutisme	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +	++++	+ +
Ostéoporose	+ +	+ +	+ +	+ +		+ +		+ +	
Diabète	+ +	+ +	+++	+	+ +	+ +	+ +	+	
Inhibition de la sécrétion de l'A.C.T.H.	+	+	+ +	+ +	+	+++		++++	+ +

Extrait de Médecine et Hygiène, (20), 746-747, 1962

une activité antiphlogistique 2 à 3 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone, en même temps qu'une meilleure tolérance.

d)- Raisons du choix du Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone.

- La Prednisolone, de même que les autres dérivés corticostéroïdes, est pratiquement insoluble dans l'eau, que sa fonction alcool soit libre ou combinée à l'acide acétique.

- Le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone est un dérivé hydrosoluble permettant d'obtenir, sous certaines conditions, des solutions aqueuses stables dans le temps.

Il remplit donc les conditions de la thérapeutique locale en O.R.L., à savoir :

. pouvoir de diffusion,
. absorption rapide et intense,

d'où renforcement de l'activité cortisonique.

En outre, ce dérivé, du fait de sa solubilité, n'expose pas à la formation de microcristaux irritants pour les tissus et les muqueuses, comme on en rencontre avec les corticoïdes insolubles.

ETUDE TOXICOLOGIQUE
DE L'ASSOCIATION CHLORAMPHENICOL
METASULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE

Cette expertise a été effectuée dans le Laboratoire de Pharmacodynamie de Madame O. FOUSSARD-BLANPIN, Professeur au C.H.U. de Tours.

Deux rapports distincts, l'un sur la solution nasale, l'autre sur la solution auriculaire, ont été réalisés. Ils portent sur :

- l'innocuité du produit,
- la vérification de l'activité anti-inflammatoire et anti-bactérienne.

o
o o

I/ - GOUTTES AURICULAIRES.

A - VÉRIFICATION DE L'INNOCUITÉ DE L'ASSOCIATION PROPOSÉE.

Etude de la tolérance chez l'animal.

Le lapin a été choisi comme animal d'expérience, afin d'étudier la tolérance locale de cette préparation. A cet effet, un lot de six lapins a reçu quotidiennement, pendant un mois, dix gouttes du produit dans l'oreille droite seule.

Au cours de cette période, il n'a été relevé aucun symptôme anormal d'intolérance locale ou générale.

Après un mois de traitement, les animaux sont tués par saignée et l'on prélève le conduit auditif de tous les animaux, de l'oreille témoin et de l'oreille traitée.

1 - Examen macroscopique.

A première vue, il est frappant de constater que les oreilles traitées ont un aspect beaucoup plus propre, plus net que les oreilles témoins qui renferment un bouchon de cérumen assez important.

2 - Examen histologique.

L'examen histologique des conduits auditifs plongés dans le Bouin alcoolique a donné les résultats suivants :

= Lapin n° 1 :

Oreille témoin : très discrète infiltration lympho-histiocytaire du derme.

Oreille traitée : aspect sensiblement comparable.

= Lapin n° 2 :

Oreille témoin : assez nombreux infiltrats inflammatoires lympho-plasmocytaires périvasculaires et péri-annexiels. Ces infiltrats s'enrichissent parfois de nombreux polynucléaires. L'épiderme montre, par ailleurs, une nette hyperplasie avec hyperacanthose.

Oreille traitée : aspect sensiblement comparable d'hyperplasie épidermique et d'infiltration inflammatoire subaiguë du derme.

= Lapin n° 3 :

Oreille témoin : zone limitée d'hyperplasie épidermique et non d'infiltration subchronique du derme.

Oreille traitée : rares zones d'infiltration

subchronique du derme.

= Lapin n° 4 :

Oreille témoin : très importantes zones d'hyperplasie subchronique et d'inflammation subaiguë du derme.

Oreille traitée : le prélèvement externe est d'aspect subnormal, tandis que le prélèvement plus interne montre une hyperplasie épidermique avec infiltration inflammatoire subchronique relativement modérée du derme.

= Lapin n° 5 :

Oreille témoin : hyperplasie épidermique et inflammation subchronique du derme plus marquée sur le prélèvement le plus interne.

Oreille traitée : on ne note pas d'hyperplasie épidermique notable.

= Lapin n° 6 :

Oreille témoin : territoire d'intense hyperplasie épidermique et d'infiltration subchronique du derme.

Oreille traitée : hyperplasie épidermique moins intense et inflammation du derme plus discrète.

Conclusions

De l'examen de ces résultats, il semble permis de conclure que l'association Chloramphénicol - Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone ne possède pas de toxicité propre, lorsqu'on l'administre quotidiennement pendant un mois à des lapins.

Aucun symptôme anormal d'intolérance locale ou générale, malgré une posologie élevée et un essai prolongé pendant un mois.

L'excipient hydrosoluble utilisé, peu pénétrant, est un des éléments expliquant cette absence de toxicité générale.

B - VERIFICATION DE L'ACTIVITE DU PRODUIT.

Le lapin a été, ici encore, choisi comme animal d'expérience. Après avoir créé chez celui-ci un état irritatif de l'épithélium auriculaire, l'activité anti-inflammatoire de la préparation a été étudiée.

L'activité antibactérienne a été éprouvée par la méthode classique de diffusion sur gélose et par l'étude de la consommation d'oxygène du staphylocoque 209 P, en présence d'une dilution des gouttes auriculaires.

Vérification de l'activité anti-inflammatoire

= Neuf lapins ont reçu dans les deux oreilles 5 gouttes de teinture de Capsicum à 5 pour cent. Puis, 36 heures plus tard, dans une seule des deux oreilles, dix gouttes de l'association à étudier, et ceci quotidiennement.

- Trois lapins ont été sacrifiés le lendemain de l'institution du traitement.

- Trois lapins ont été sacrifiés trois jours après le début du traitement.

- Trois lapins ont été sacrifiés cinq jours après le début du traitement.

= Deux lapins ont servi de témoins.

Le conduit auditif de tous les animaux est prélevé et examiné.

1 - Examen macroscopique.

Comparativement aux témoins, les oreilles des animaux ayant reçu la teinture de Capsicum présentent, lorsqu'elles n'ont pas reçu l'association antibiotique-corticoïde, un aspect irritatif très net.

Les oreilles traitées 48 heures seulement par dix gouttes auriculaires présentent un aspect sensi-

blement identique à celui des oreilles non traitées.

Les oreilles traitées 4 jours ou 6 jours par les gouttes auriculaires présentent un aspect très différent : le territoire enflammé est très petit et l'inflammation est elle-même très discrète ; par ailleurs, la zone cicatricielle n'est pas envahissante comme sur les oreilles non traitées.

Conclusions :

A l'observation directe, il semble que l'administration quotidienne, pendant 4 à 6 jours, de dix gouttes de gouttes auriculaires à des lapins dont on a irrité l'épithélium auriculaire par instillation de teinture de Capsicum à 5 pour cent, exerce un effet anti-inflammatoire très net.

2 - Examen histologique.

a)- Animaux traités 2 jours seulement.

= Lapin n° 1 :

Oreille enflammée : présence d'une petite ulcération torpide.

Oreille traitée : absence d'infiltration inflammatoire.

= Lapins n° 2 - n° 3 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subaiguë.

Oreille traitée : infiltration inflammatoire subaiguë.

b)- Animaux traités pendant 4 jours.

= Lapin n° 4 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subaiguë.

Oreille traitée : infiltration inflammatoire subaiguë.

= Lapin n° 5 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subaiguë.

Oreille traitée : infiltration inflammatoire subaiguë.

c)- Animaux traités pendant 6 jours.

= Lapin n° 7 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subaiguë.

Oreille traitée : infiltration inflammatoire très discrète.

= Lapin n° 8 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subaiguë.

Oreille traitée : manque.

= Lapin n° 9 :

Oreille enflammée : infiltration inflammatoire subchronique, présence de divers parasites.

Oreille traitée : infiltration inflammatoire discrète.

= Lapin n° 10 :

Oreille témoin : absence d'infiltration inflammatoire.

Conclusions :

Dans le premier groupe, traité 2 jours, seul le lapin n° 1 accuse une différence sensible après traitement.

Dans les 2ème et 3ème groupes traités 4 et 6 jours, la diminution de l'infiltration inflammatoire paraît plus nettement appréciable.

C - ESSAI DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DU PRODUIT.

La présence du Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone pouvant exercer une influence sur l'activité antibactérienne du Chloramphénicol, le pouvoir antibiotique de la préparation, tel qu'il existe dans les gouttes auriculaires, a été étudié.

Pour effectuer cette détermination, deux méthodes ont été utilisées :

- détermination du pouvoir antibiotique par diffusion sur gélose ;

- mesure de la consommation d'oxygène d'un germe en présence de Chloramphénicol pur ou d'une solution correspondante de gouttes auriculaires.

Détail expérimental :

- Souches utilisées : Staphylococcus aureus 209 P.

- Dilution de Chloramphénicol : 0,12 g pour cent dans une solution tampon de pH 6.

- Dilution de gouttes auriculaires : on pèse 3 g de gouttes auriculaires, on complète à 100g avec le même tampon. Cette dilution contient également 0,12 g pour cent de Chloramphénicol.

Etude de l'activité antibactérienne des gouttes auriculaires sur le staphylocoque

On ensemence un tube contenant 9 ml de bouillon nutritif avec du Staphylococcus aureus 209 P et on le porte 24 heures à l'étuve à 37°.

La gélose nutritive est coulée chaude dans une série de boîtes de Pétri : les boîtes étant couvertes sont maintenues 20 minutes à la température du laboratoire, pour assurer le refroidissement de la gélose et sa prise en masse. Puis, les boîtes sont retournées et portées 2 heures à 37°.

Un ballon contenant 80 ml de gélose nutritive est porté au bain-marie bouillant ; lorsque le milieu est liquide, on sort du bain et laisse refroidir partiellement avant d'y introduire 10 gouttes de bouillon ensemencé. Une agitation énergique par rotation est nécessaire pour mélange homogène.

Cette gélose ensemencée est alors répartie à raison de 5 ml par boîte de Pétri.

Après solidification complète, demandant 15 minutes environ, on dispose dans chaque boîte de Pétri 2 disques de cellulose Gauthier de 9 mm de diamètre, l'un imbibé d'une goutte de la dilution au Chloramphénicol, l'autre d'une goutte de la dilution de gouttes auriculaires. Les boîtes de Pétri sont portées à l'étuve à 37° pendant 20 heures, les diamètres des zones d'inhibition sont exprimés en millimètres.

Résultats	Diamètres des zones d'inhibition		
- Dilution de Chloramphénicol	27	25	30
- Dilution des gouttes auriculaires	25	25	29

Etude de la respiration des Staphylococcus aureus en présence de Chloramphénicol et de gouttes auriculaires

Préparation des systèmes respiratoires

On utilise une culture de Staphylocoques âgés de 48 heures. Les bactéries sont mises en suspension dans le tampon phosphaté M/15 de pH 7, de façon à obtenir 2 milliards de germes par ml.

De chacun des mélanges obtenus, on prélève 2 ml pour les placer dans les fioles de Warburg.

Numéro des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chloramphénicol à 0,12 pour cent	0,5	0,2	0,1	0,05						
Dilution des gouttes auriculaires						0,5	0,2	0,1	0,05	
Tampon phosphaté		0,3	0,4	0,45	0,5		0,3	0,4	0,45	
Suspension de Staphylocoques	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Résultats :

Consommation d'oxygène par heure

Tubes témoins n° 5 et 10 : 45 microlitres

Chloramphénicol	0,5 ml	Tube I	18 microlitres
	0,2 ml	Tube II	22 "
	0,1 ml	Tube III	26 "
	0,05 ml	Tube IV	31 "
Gouttes auriculaires	0,5 ml	Tube VI	20 microlitres
	0,2 ml	Tube VII	23 "
	0,1 ml	Tube VIII	26 "
	0,05ml	Tube IX	30 "

Mesure optique du nombre de germes en fin d'expériences

- Tubes témoins : 32 et 31 degrés d'optique

- Tubes de chloramphénicol	1	2	3	4
Degrés optiques	20	21	24	24
- Tubes gouttes auriculaires	6	7	8	9
Degrés optiques	21	22	23	23

Conclusions :

De l'ensemble de ces essais, il semble permis de conclure à une identité d'action entre le Chloramphénicol pur et le Chloramphénicol associé au Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone.

Les gouttes auriculaires étudiées possèdent les propriétés antibiotiques intégrales du Chloramphénicol qui entre dans leur composition.

o
o o

II/ - SOLUTÉ NASAL.

A - VÉRIFICATION DE L'INNOCUITÉ DU PRODUIT PROPOSÉ.

I - Etude de l'innocuité sur l'excipient utilisé et sur le médicament terminé.

1)- Innocuité de l'excipient.

Dans les expérimentations qui vont suivre, l'élément de comparaison est fourni par le Soluté isotonique de Chloramphénicol. En effet, ce soluté n'est autre qu'une solution de cet antibiotique dans du sérum physiologique. De plus, la teneur en antibiotique est la même que celle du produit à étudier :

Chloramphénicol ..... 0,25 g
Soluté physiologique Q.S. pour 100 g

formule qui figure au Formulaire National, édité en Novembre 1960.

De la sorte, si une différence devait être relevée dans la tolérance locale des deux produits: soluté nasal proposé et soluté isotonique de Chloramphénicol, elle serait imputable :

- soit à l'autre principe actif du soluté nasal : le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone;

- soit à l'excipient qui est constitué par un mélange de polyéthylène glycol 4.000, chlorure de lithium, citrate de sodium, acide citrique, mercurothiolate sodique, essence de menthe, eau purifiée.

Cette méthode a ainsi permis d'étudier par différence l'innocuité de l'excipient.

2)- Innocuité du médicament terminé.

Le protocole adopté permet de déterminer également et dans le même temps l'innocuité du soluté nasal à étudier.

II - Protocole expérimental.

Le cobaye a été utilisé comme animal d'expérience : 30 cobayes en parfait état physique, pesant 500 g environ, sont séparés en 3 lots. Tous les animaux sont soumis pendant un mois à la même alimentation, aux mêmes soins, à la même température et aux mêmes conditions hygrométriques.

= Lot n° 1 : animaux témoins. Aucun traitement.

= Lot n° 2 : les animaux de ce lot reçoivent chaque jour, en instillation dans chaque narine, 2 gouttes de soluté isotonique de Chloramphénicol.

= Lot n° 3 : les animaux de ce lot reçoivent chaque jour deux gouttes dans chaque narine du soluté à étudier.

= Traitement pour les lots 2 et 3 : un mois.

RESULTATS :

1 - Toxicité générale : Aucun symptôme d'intolérance générale dans les lots 2 et 3.

2 - Toxicité locale :

a)- Examen macroscopique : Aucune anomalie des muqueuses nasales.

b)- Examen histologique :

= Lot n° 1 : témoin :

Muqueuse nasale revêtue tantôt par un épithélium pavimenteux stratifié, tantôt par un épithélium cylindrique pseudo-stratifié, cilié.

Dans le chorion, infiltration interstitielle modérée, composée d'histiocytes, de plasmocytes et de rares polynucléaires ; les vaisseaux sanguins sont généralement congestionnés.

= Lot n° 2 : l'aspect histologique est variable :

- Infiltration inflammatoire avec érosion de l'épithélium de revêtement et présence de polynucléaires et de globules rouges dans la cavité nasale,

- ou aspect subnormal.

= Lot n° 3 : Aspect histologique variable :

- infiltration inflammatoire de l'épithélium de revêtement,

- ou aspect subnormal.

III - Analyse des résultats.

Les résultats ne sont pas homogènes à l'intérieur de chacun des groupes d'animaux. Cependant, on ne décèle aucune différence entre les coupes histologiques des cobayes traités par le soluté isotonique de Chloramphénicol et celles des cobayes traités avec le soluté nasal que nous étudions.

Nous pouvons donc conclure à l'innocuité de l'excipient du soluté nasal.

En conclusion : cette solution nasale ne provoque aucune réaction générale et locale d'intolérance.

B - VERIFICATION DE L'ACTIVITE DU PRODUIT PROPOSE.

L'essai histologique comporte la vérification de l'activité des deux principes actifs de la solution nasale à étudier :

- le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone,
- le Chloramphénicol.

Deux rapports ont été réalisés :

- l'un portant sur l'activité anti-inflammatoire de la préparation,
- l'autre sur l'activité antibactérienne.

I - Vérification de l'activité anti-inflammatoire.

Cette vérification est basée sur l'observation de la protection locale assurée par le médicament contre le choc anaphylactique provoqué chez le cobaye par instillation nasale déclenchante.

1)- Protocole expérimental.

Un lot homogène de cobayes pesant environ 200 g chacun a été sensibilisé au sérum de cheval.

Après un repos de 17 jours, les animaux sont séparés en deux lots : l'un servant de témoin, l'autre destiné à recevoir la solution nasale à raison de 2 gouttes par jour et par narine pendant 4 jours.

Tous les animaux reçoivent, exactement 3 semaines après la dernière injection de sérum de cheval, l'instillation intranasale déclenchante de 2 gouttes de sérum de cheval par narine.

RESULTATS :

Les résultats ont été notés après une observation rigoureuse de 60 minutes après ces instillations.

Ils sont exprimés en pourcentage de réactions positives, selon les cas et les signes cliniques envisagés.

SIGNES CLINIQUES	COBAYES TEMOINS	COBAYES TRAITES PAR LA SOLUTION NASALE
Tremblements	50	14
Eternuements	50	0
Destruction nasale .	62	28
Respiration saccadée	12,5	0
Immobilité	75	28,5
Refus de nourriture. (Temps moyen)	25 minutes	8 minutes

2)- Analyse des résultats.

Les résultats mentionnés dans le tableau montrent que les cobayes traités par la solution nasale sont partiellement protégés contre le choc anaphylactique provoqué par l'instillation nasale déclenchante.

Conclusions :

L'instillation de la solution nasale que nous étudions protège les cobayes préalablement sensibilisés, car elle diminue la fréquence et l'intensité des symptômes observés après instillation déclenchante.

Le protocole expérimental utilisé met ainsi en évidence les propriétés anti-inflammatoires et anti-anaphylactiques du Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone qui entre dans la composition de la préparation.

II - Vérification de l'activité antibactérienne.

Le protocole expérimental et les résultats sont les mêmes que ceux de la solution auriculaire. En effet, les solutés nasal et auriculaire ont les mêmes principes actifs.

ESSAIS CLINIQUES DE L'ASSOCIATION EN O.R.L.

Les essais cliniques ont porté sur les affections otologiques ou sur les affections rhinologiques, suivant la forme pharmaceutique expérimentale.

- I -

EXPERIMENTATION CLINIQUE DES GOUTTES AURICULAIRES

La préparation utilisée en otologie répond à la formule suivante :

Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone .	0,25 g
Chloramphénicol	4,oo g
Mercurothiolate sodique	0,003 g
Solvant ..... Q. S. pour	100 g

Trois études cliniques lui ont été consacrées : l'une effectuée à la Clinique O.R.L. de la Faculté de Médecine de Lyon et les deux autres dans des Services spécialisés en O.R.L. des Hôpitaux de Paris.

I - SERVICE de CLINIQUE O.R.L. du Pr. P. MOUNIER-KUHN
Hôpital Edouard Hrriot - Lyon

RESUME de quelques OBSERVATIONS TYPIQUES

1 - Affections de l'oreille externe.

a)- Otite externe.

Jean-Marc G..., 5 ans :

- amené par sa mère pour otalgie.
- Aucun antécédent O.R.L.

Examen : Otite externe droite discrète,
Tympan droit légèrement rosé,
Pas de température.

Traitement : Gouttes auriculaires)
Propionate d'érythromycine)
pendant 48 heures.

Sortie du service le 3me jour : conduit et tympan normaux.

b)- Eczéma du conduit.

Yamina I..., 4 ans.

- Eczéma du conduit auditif externe gauche.

Traitement : 1 jour sur deux : violet de gentiane ; 1 jour sur deux : instillations de gouttes auriculaires.

Guérison totale le 5ème jour.

c)- Furoncles du conduit.

Melle M. S., 22 ans.

- Otorrhée droite, prurit très intense depuis trois semaines.

Examen : Douleur à la mobilisation du pavillon.
Pas de ganglion prétragien.
Otoscopie : furoncle du conduit auditif externe droit en voie de fistulisation, masquant le tympan.

Traitement : 2 injections par jour d'un million d'unités de Pénicilline retard.
2 instillations par jour de gouttes auriculaires.

Guérison totale 6 jours après le début du traitement : conduit normal, tympan visible et normal.

2 - Affections de l'oreille moyenne.

a)- Otites aiguës.

Jean-Marie B..., 10 mois.

- Otite aiguë catarrhale, bilatérale, survenant au décours d'une poussée de rhino-pharyngite.

Examen : Tympans infiltrés,
Toucher pharyngien : hypertrophie adénoïdienne importante.

Traitement : Adénoïdectomie totale sous couvert d'antibiotiques,
Instillations biquotidiennes de gouttes auriculaires : 3 gouttes dans chaque conduit.

Guérison : 36 heures après le début du traitement, tympans normaux.

Djamila O..., 4 ans.

- Otite bilatérale + angine.

Traitement : Lavages + instillations biquotidiennes de gouttes auriculaires.

Guérison totale le 3ème jour.

Ahmed C..., 4 mois.

- Otite aiguë bilatérale.

Traitement : Paracentèse bilatérale : quelques gouttes de sérosité.
Pénicilline : 1 million d'unités par jour.
Lavages + instillations de gouttes auriculaires.

Guérison totale le 9ème jour ; les tympans sont normaux.

Celiman A..., 1 an.

- Otite catarrhale bilatérale aiguë.

Traitement : Paracentèse gauche, car le tympan bombe : issue de sérosité ;
Lavages et instillations de gouttes auriculaires.

Guérison le 3ème jour.

Suzy B..., 4 mois.

- Otite catarrhale bilatérale.

Traitement : Instillations de gouttes auriculaires pendant 2 jours.

Guérison totale le 2ème jour.

b)- Otites chroniques.

Jacky G..., 18 mois.

- Otorrhée droite avec large perforation datant de plusieurs mois ; à gauche, infiltration du tympan.
- L'enfant est vu à l'occasion d'une poussée de réchauffement au décours d'une rhino-pharyngite.

Traitement : Paracentèse gauche : jet de pus.
Antibiothérapie générale.
Gouttes auriculaires.

Guérison : Le 2ème jour, totale.
Tympan gauche normal ; otorrhée droite asséchée.

Monique C..., 9 ans.

- Otorrhée chronique bilatérale datant de l'enfance.

Examen : A gauche, vaste perforation de la partie postéro-inférieure du tympan.
Fond de caisse inflammatoire et suintant. A droite, vaste perforation de toute la pars tensa.
Episodes fréquents de réchauffement

avec reprise de l'écoulement auriculaire des deux côtés.

Audiométrie : chute de 40 db portant sur la conduction aérienne, bilatérale ; conduction osseuse normale.

Traitement : local : instillations biquotidiennes de gouttes auriculaires.

Guérison : Otorrhée asséchée ; l'enfant est considérée comme guérie. Lorsqu'elle quitte le Service, il n'y a aucune modification de la perforation tympanique.

c)- Otorrhées tubaires.

Pierre C..., 8 mois.

- Otorrhée tubaire bilatérale typique ; fébricule expliquée par une rhino-pharyngite responsable de l'écoulement survenu quelques mois auparavant.

Traitement : Général : sulfamides ;
Local : instillations au Siegle de gouttes auriculaires.

Guérison : L'enfant subit une adénoïdectomie au 4ème jour, alors que l'otorrhée tubaire est tarie.

Pierre G..., 13 mois.

- Otorrhée tubaire bilatérale.

Traitement : Gouttes auriculaires employées isolément.

Guérison : Deuxième jour ; otorrhée asséchée.

d)- Otorrhées chroniques de type tubaire.

André T..., 3 ans.

- Otorrhée bilatérale apparue depuis un mois.

Examen : Muco-pus filant, abondant des deux côtés ; nez propre.

Traitement : Instillations des gouttes auriculaires par la méthode de Siegle.
Pénicilline : 1 million d'unités par jour.

Guérison : 7ème jour ; otorrhée tarie ; tympan gauche encore un peu congestif ; petite perforation antérieure ; tympan droit largement perforé dans la région postéro-inférieure ; le cavum est normal.

Résultat positif, dans ce cas auparavant rebelle à un traitement local par association d'un autre dérivé corticoïde et d'un autre antibiotique.

3 - Traitements post-opératoires.

Il s'agit d'enfants ayant subi une mastoïdectomie sous couvert d'antibiotiques par voie générale.

Dans tous les cas, les soins locaux ont été prescrits ; ils comportaient des lavages et des instillations biquotidiennes de gouttes auriculaires.

Dans chacune des observations envisagées : résultats positifs, suites simples, tarissement rapide de l'otorrhée, cicatrisation excellente.

Deux observations sont particulièrement significatives. Elles intéressent des enfants de 7 ans.

Christian G..., 7 ans.

- Hospitalisé pour mastoïdite droite qui n'est que la suite d'une otite refroidie par les antibiotiques par voie générale. La radiographie en position de Schuller est typique, révélant le flou mastoïdien. Le début de l'incident remonte à 10 jours, l'enfant ayant présenté une otite aiguë droite survenant au décours d'une adénoïdectomie.

Traitement : Mastoïdectomie pratiquée sous cou-

vert de 2 millions d'unités de Pénicilline.

Soins locaux : 2 fois par jour, lavages associés, après séchage, à des instillations locales de gouttes auriculaires.

Guérison : Cicatrisation excellente ; otorrhée droite tarie ; départ au 9ème jour avec un tympan droit absolument normal.

Sylvette C..., 7 ans.

- Otorrhée gauche avec réaction mastoïdienne.

Traitement : Antibiothérapie par voie générale,
Mastoïdectomie,
Soins locaux : lavages associés, après séchage, avec des instillations biquotidiennes de gouttes auriculaires.

Guérison : Rapide amélioration de l'état du malade qui quitte le service guéri.

o
o o

II - SERVICE du Docteur HENROT, Hôpital Bretonneau, Paris.

1 - Affections de l'oreille externe.

Les observations les plus probantes figurent ci-après.

a)- Corps étrangers de l'oreille.

MEM... Gilbert, 6 ans.

- Caillou dans l'oreille gauche, chez un enfant déjà traité à maintes reprises pour des otites itératives ; extraction difficile, accompagnée d'un saignement notable de la peau du conduit, éraillée en plusieurs endroits par les arêtes du silex.

Traitement : instillation, 3 fois par jour, de gouttes auriculaires.

Guérison : 6ème jour, conduit normal.

b)- Eczémas du conduit.

Eczémas secs

CAN... Raymond, 58 ans.

- Prurit bilatéral auriculaire ancien.
Peau du conduit finement squameuse par plages.

Traitement : instillation biquotidienne de gouttes auriculaires.

Guérison : au bout de 15 jours, disparition du prurit, conduits normaux.

Eczémas suintants

Bénéficient largement de ces gouttes auriculaires, car leur surinfection est quasi-constante.

HUSS... Maurice, 48 ans.

- Eczéma suintant des deux conduits auditifs qui sont encombrés de débris macérés et fétides.

Traitement : instillation, matin et soir, de gouttes auriculaires.

Guérison : au bout de 8 jours, oreilles sèches; traitement poursuivi 8 jours, pour affermir la consolidation.

c)- Otites externes et furoncles du conduit.

DE LAB... Michèle, 9 ans.

- Otite externe gauche compliquant un eczéma du conduit, débordant sur la conque et le lobule et suintant abondamment.
Douleurs très vives entraînant de l'insomnie.

Traitement : Tétracycline,
Gouttes auriculaires 5 fois par jour.

Guérison : au 7ème jour, guérison totale.

DEL... Marceau, 43 ans.

- Furoncle de la paroi postérieure du conduit auditif droit, obstruant complètement la lumière ; prurit auriculaire ancien.

Traitement : Tétracycline,
Gouttes auriculaires 3 fois par jour.

Guérison : en 24 heures, les douleurs se calment, en 6 jours, guérison totale.

2 - Affections de l'oreille moyenne.

a)- Otites aiguës de l'enfant.

De très nombreux cas d'otite aiguë suppurée, spontanément perforée ou paracentésée, ont été soumis à un traitement purement local : lavages au sérum physiologique pratiqués à l'aide d'une poire, suivis d'instillations d'un demi compte-goutte de gouttes auriculaires.

SAI... Claude, 6 ans.

- Otite aiguë gauche : tympan rouge et bombé; paracentèse : pus.

Traitement : Lavages + gouttes auriculaires,
Ecoulement pendant 3 jours.

Guérison : Le 7ème jour, tympan refermé subnormal.

GAR... André, 8 ans.

- Otite suppurée bilatérale, déjà traitée

sans succès depuis une semaine par lavages + auréomycine locale ; écoulement filant de type tubaire, inodore.

Traitement : Lavages + gouttes auriculaires,
Tolérance parfaite.

Guérison : 7ème jour.

b)- Otites chroniques du type otorrhée tubaire.

70 % des cas traités se sont terminés par un assèchement de l'oreille après 8 à 15 jours de traitement en moyenne.

MAT... Daniel, 9 ans.

- Poussée de réchauffement sur otite chronique droite,
Ecoulement filant abondant,
Pas de douleur provoquée au niveau de la mastoïde.

Traitement : Lavages + gouttes auriculaires.

Guérison : le 7ème jour, l'oreille ne coule plus ; perforation marginale antéro-inférieure sèche.

c)- Désinfection post-opératoire.

Dans les suites opératoires proches ou éloignées, le Docteur HONNOT note 70 % de bons succès.

DUS... Arlette, 12 ans.

- Suppuration au niveau d'une cavité d'atticotomie gauche datant de 2 mois.
Oreille très sale.

Traitement : Lavages + gouttes auriculaires.

Guérison : Après 8 jours de traitement parfaitement supporté, la cavité est beaucoup plus propre ; arrêt des lavages.
Revue 1 mois plus tard, cavité sèche, impeccable.

DER... Guy, 12 ans..

- Atticotomie gauche,il y a 6 ans.

Vu actuellement avec :
. une cavité pleine de pus,
. lavage au laveur de Granet,
. séchage, alcool briqué,
. gouttes auriculaires matin et soir.

En 15 jours : cavité propre, à peine humide.

PIN... Josiane, 13 ans.

- Evidement pétro-mastoïdien droit ancien. Cavité pleine à ras bord de pus fétide.

Lavage au laveur de Granet.
Gouttes auriculaires matin, midi et soir.

Cavité simplement humide après 8 jours de traitement, sèche au bout de 15 jours.

FER... Pierre,43 ans.

- Evidement pétro-mastoïdien gauche pour otite chronique cholestéatomateuse avec fenestration spontanée.

Conservation de la matrice pour tapisser une partie de la cavité.

Poussée de suppuration après une longue phase sans ennuis.

Gouttes auriculaires matin et soir.

Cavité sèche après 5 jours de traitement parfaitement toléré.

GUE... Jean-Hervé, 7 ans.

- Tympanoplastie gauche le 7-12-1960, pour suppuration persistante et sténose du méat chez un enfant évidé il y a un an.

- Le 12-1-1961, suppuration persistante avec bourgeonnement de toute la région de la caisse : pus filant, inodore, type tubaire. Nettoyage à sec.

Gouttes auriculaires matin, midi et soir.

- Le 14 Janvier, l'oreille est déjà beaucoup plus propre ; le bourgeonnement s'affaisse.

- Le 26 Janvier, l'oreille est pratiquement sèche.

BOU... Jacques, 14 ans.

- Evidement bilatéral ancien. Suppuration abondante et fétide des deux côtés. Lavage au Granet. Gouttes auriculaires 2 fois par jour.

Aucune amélioration au bout de 15 jours de traitement.

DIE... François, 18 ans.

- Evidement droit. Suppuration peu abondante, mais fétide. Gouttes auriculaires matin et soir.

Echec au bout d'un mois de traitement.

BIC... Michel, 8 ans.

- Evidement droit il y a 3 ans. Suppuration filante inodore, d'origine vraisemblablement tubaire. Gouttes auriculaires matin et soir parfaitement supportées.

Cavité toujours aussi sale au bout de 15 jours.

Un seul cas d'intolérance a été signalé par le Docteur HENROT :

MAR... Marie-Louise, 28 ans.

- Otite chronique gauche réchauffée. Perforation sous-ligamentaire postérieure, laissant sourdre un pus peu abondant, légèrement fétide. Gouttes auriculaires matin et soir.

Douleur immédiate après instillation, durant environ une heure, sans doute tolérable, puisque la malade a continué le traitement pendant quelques jours.

Au bout d'une semaine, tympan subnormal, en dehors de la perforation sèche.

▪
o o

III - Service du Docteur BOURDIAL
Hôpital Beaujon, Paris.

1 - Affections de l'oreille externe.

a)- Eczéma.

Michel H..., 28 ans.

- Depuis de longues années, eczéma des deux conduits auditifs externes, évoluant par poussées, dû à l'eau de piscine (La natation est son sport favori).

Examen : Pavillon douloureux ;
Ganglions prétragiens ;
Les conduits sont remplis d'un magma purulent.

Après lavage et séchage soigneux des deux conduits, les tympans sont dépolis, mais plats. La couche épidermique du tympan participe au syndrome du conduit. Ce dernier apparaît rouge, desquamant. Le porte-coton revient fétide.

Traitement : Mise en place de deux mèches imbibées de soluté auriculaire. Cette imbibition est renouvelée 4 à 5 fois par 24 heures par la solution.

Guérison en 48 heures : l'écoulement, les douleurs, les ganglions ont disparu.

Ce malade est revu un mois après avec une nouvelle poussée. Même traitement, mêmes résultats.

b)- Furoncles du conduit.

16 cas de furonculose du conduit auditif externe ont été traités dans le Service du Dr. BOURDIAL.

- Dans 14 cas, le traitement local a amené une guérison totale.
- Dans 2 cas, le recours à l'antibiothérapie générale a été nécessaire.

Michel F..., 7 ans.

- Furonculose généralisée depuis 3 mois, ayant résisté aux traitements généraux habituels :

. antibiotiques nombreux et variés,
. auto-hémothérapie,
. auto-vaccination.

Au cours d'une nouvelle poussée furonculeuse, une localisation dans le conduit auditif externe gauche apparaît, entraînant : douleurs, insomnies, température à 38°.

Traitement : Seul, un traitement local est fait : ce sont des mèches imbibées toutes les 2 heures avec les gouttes auriculaires.
Durée du traitement : 4 jours.

Guérison : Le 4ème jour, tous les phénomènes inflammatoires du conduit ont disparu.
L'enfant est revu 8 jours après ; les furoncles continuant, mais les conduits sont indemnes.

c)- Prurit du conduit et folliculite.

20 cas ont été traités. Dans tous les cas, guérison, aucune intolérance locale.

Michel V..., 32 ans.

- Dermite avec prurit important des conduits auditifs externes depuis 15 jours.
Le malade fait de lui-même des instillations de Pénicilline qui augmentent le prurit et les douleurs.

Examen : Rougeur des conduits auditifs sans écoulement, sans fétidité.

Traitement : 4 fois par jour, instillation de gouttes auriculaires.

Guérison : En 48 heures, disparition du prurit et des douleurs. Le 8ème jour, la guérison est totale.

2 - Affections de l'oreille moyenne.

a)- Otites catarrhales.

Jacques H..., 6 ans.

- Otalgie intermittente depuis 48 heures. Température 37°5-38°, insomnie.

Examen : Tympans rouges, légèrement infiltrés; pas de bombement vrai. L'audition est diminuée, la voix chuchotée est perçue à 10 cm.

Traitement : Acide acétyl-salicilique + instillations de gouttes auriculaires.

Guérison : 4ème jour après, température normale, plus d'otalgie ni d'insomnie. Les tympans restent dépolis, mais ne sont plus rouges. L'audition est pratiquement normale.

Jean-Yves C..., 7 ans.

- Otalgie brutale droite.

Examen : Otite phlycténulaire droite.

Traitement : A l'aide d'une aiguille, paracentèse de la phlyctène ; instillation de gouttes auriculaires 5 fois par jour.

Guérison : 8 heures après, tout est normal.

b)- Otites aiguës paracentésées.

Martien L..., 9 ans.

- Otalgie gauche brutale ayant débuté 48 heures auparavant. Température à 39°, insomnie.

Examen : Hypo-acousie très importante, tympan

gauche bombé ; la paracentèse est faite.

Traitement : Nettoyage du conduit, instillation de gouttes auriculaires et lavages au sérum physiologique.

Guérison : En 48 heures, le syndrome général a disparu ; l'écoulement est important.
Le 4ème jour, l'otorrhée a disparu, la perforation est fermée.

c)- Otites aiguës perforées spontanément.

Jacques H..., 11 ans.

- Otalgie droite durant 4 à 5 jours : syndrome général discret.
- Otorrhée spontanée depuis 48 heures : écoulement profus purulent.

Examen : Perforation inférieure, non battante; bon drainage.

Traitement : Lavages au sérum physiologique ; séchage ; instillations de gouttes auriculaires.

Guérison : - au 6ème jour, l'otorrhée a disparu, persistance de la perforation ;
- au 10ème jour, perforation fermée.

d)- Otites chroniques.

Les essais n'ont pas été poussés, lorsque la sanction chirurgicale s'imposait, en raison d'une atteinte osseuse importante.

Cependant, la thérapeutique locale avec les gouttes auriculaires s'est révélée indolore, a préparé le champ opératoire.

Ces instillations ont été faites au compte-gouttes et même au Siegle sans inconvénients.

RÉSULTATS

L'association antibiotique - dérivé corticoïde proposée :

- Métasulfobenzoate de Prednisolone : 0,25 g
- Chloramphénicol ..... : 4 g

a été utilisée comme suit :

= Affections de l'oreille externe : 80 cas

- Eczéma du conduit auditif ..... 22 cas
- Furoncle du conduit auditif ..... 25 cas
- Prurit, folliculite, corps étranger ... 33 cas

= Affections de l'oreille moyenne : 160 cas

- Otites aiguës : 105 cas.
  - Otites moyennes aiguës, perforées spontanément ou paracentésées.
  - Otites catarrhales.
  - Otites grippales.
- Otites chroniques : 55 cas.
  - Otites chroniques suppurées.
  - Otites chroniques tubaires.
- Suppurations post-opératoires.

RESULTATS

Affections de l'oreille externe

L'activité thérapeutique de cette association a donné des résultats spectaculaires dans le traitement des irritations du conduit par corps étranger, dans les otites externes, dans les furoncles du conduit.

Les eczémas sont une indication majeure de l'utilisation de ces gouttes auriculaires. En effet, la surinfection est très fréquente, sinon constante.

La guérison a été rapide dans tous les cas. De

plus, il convient de noter l'action analgésique remarquable de ces gouttes auriculaires.

Affections de l'oreille moyenne

= Dans les affections de l'oreille moyenne, otites aiguës surtout, certains patients ont subi une paracentèse et un traitement antibiotique par voie générale ; d'autres n'ont eu que des lavages et des instillations de gouttes auriculaires en moyenne 2 fois par jour. Pour ces derniers, la guérison a été plus rapide.

Les instillations biquotidiennes ou pluriquotidiennes à l'aide de ces gouttes auriculaires permettent, dans la majorité des cas, une évolution aussi satisfaisante vers la guérison de l'affection considérée que le traitement antibiotique par voie générale. Cependant, il est des cas où l'antibiothérapie générale s'impose en raison de la gravité des signes généraux surajoutés, et l'intérêt des gouttes auriculaires est alors d'assurer la relève thérapeutique dès l'arrêt du traitement par voie générale.

= Dans les otites catarrhales, à tympan légèrement rosé, survenant au cours d'une rhino-pharyngite, où la paracentèse peut être différée, l'instillation des gouttes auriculaires donne d'excellents résultats.

Dans cette indication, le dérivé corticoïde agit sur l'élément douloureux et permet la désinfiltration et la disparition des phénomènes inflammatoires. Il est toujours utile d'associer à cette thérapeutique auriculaire un traitement nasal qui consiste parfois en l'instillation de gouttes de sérum physiologique.

= Ce qui est vrai pour les otites simplement catarrhales est en partie faux pour les otites aiguës purulentes. Dès qu'il existe du pus dans la caisse, il faut pratiquer une paracentèse et associer d'emblée les gouttes auriculaires. Le métasulfobenzoate de Prednisolone exerce immédiatement une action anti-

inflammatoire, anti-granulomateuse, anti-scléreuse. D'autre part, par son action analgésique, il agit sur l'élément douloureux. La disparition des phénomènes inflammatoires permet :

- dans les premières heures : un meilleur contact de l'antibiotique avec la muqueuse lésée et un drainage plus facile.

- dans les jours qui suivent : une meilleure "restitutio ad integrum", évitant l'apparition d'un tissu de granulation.

= Dans les otorrhées tubaires, l'instillation au Siegle a été pratiquée. Les résultats ont été très satisfaisants. Rapidement, en 2 à 3 jours, l'otorrhée tubaire est tarie, parfois en plus de temps, mais dans un délai n'excédant jamais quinze jours.

= Dans les otites chroniques, les résultats de la thérapeutique locale sont bons. Les applications ne sont pas douloureuses. La rapidité de guérison est la même que chez les malades ayant été soumis à une antibiothérapie générale.

= Dans les suites opératoires, l'usage des gouttes auriculaires a donné de très bons résultats : tarissement rapide des otorrhées, cicatrisation de bonne qualité.

o

o o

TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL DES RESULTATS

Service du Pr. MOUNIER-KUHN

AFFECTIONS	NOMBRE DE CAS	PARACENTESES	EXCELLENTS RESULTATS	ECHECS OU RESULTATS PARTIELS	INTOLERANCE
OREILLE MOYENNE					
Otites aiguës	16	6	14	1 échec 1 départ	0
Otites catarrhales	10	1	9	1 échec	0
Otites chroniques	11	2	11	0	0
Otorrhées tubaires chroniques	7		6	1 départ	0
OREILLE EXTERNE					
Otite externe	1		1		0
Eczéma du conduit	1		1		0
Furoncles du conduit	3		3		0
Soins post-opératoires	2		2		0
TOTAL	51	9	47	2 échecs 2 départs	0

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS AVEC LE SOLUTE AURICULAIRE
dans le Service du Dr. HENROT

AFFECTIONS	EXCELLENTS RESULTATS	RESULTATS PARTIELS	ECHECS	INTOLERANCE
OREILLE MOYENNE				
Otites aiguës	80 %	10 %	10 %	0
Otites chroniques	20 %	60 %	20 %	
Otorrhées tubaires chroniques	70 %	30 %	0	0
Suites opératoires	25 %	50 %	25 %	0
OREILLE EXTERNE				
Otite externe	100 %			0
Furoncles du conduit	100 %			0
Eczéma du conduit	100 %			0

TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL DES RESULTATS

Service du Dr. BOURDIAL

AFFECTIONS	NOMBRE DE CAS	PARACENTESES	GUERISONS	ECHECS OU RESULTATS PARTIELS	INTOLERANCE
OREILLE MOYENNE					
Otites aiguës	36	20	26	10 Résultats partiels	0
Otites catarrhales	23		17	6	0
Otites chroniques	15			15	0
Otorrhées tubaires chroniques					0
OREILLE EXTERNE					
Otite externe	20		20	0	0
Eczéma du conduit	19		19	0	0
Furoncles du conduit	16		14	2	0
TOTAL	129	20	96	33	0

CONCLUSIONS

La préparation destinée à l'otologie comprenant un antibiotique : le chloramphénicol, et un corticostéroïde soluble : le métasulfobenzoate de prednisolone, est intéressante à plus d'un titre :

- l'utilisation in situ de cette association est indiquée chaque fois qu'un recours à la voie générale est hors de proportion avec la gravité de l'affection à traiter ;

- elle permet d'éviter les complications infectieuses provoquées par la corticothérapie employée seule et de faire agir simultanément les propriétés particulières de l'antibiotique et du corticoïde.

Les gouttes auriculaires étudiées sont douées d'une activité thérapeutique constante.

Leur utilisation est appréciable dans les affections auriculaires :

- en raison du large spectre antibactérien du chloramphénicol et du rôle anti-inflammatoire du métasulfobenzoate de prednisolone.

- Elles peuvent également apporter un élément positif dans la prévention des lésions auditives consécutives aux otorrhées chroniques : en poursuivant les instillations pendant une période prolongée, après l'épisode aigu, on évite les récidives et l'installation des otorrhées chroniques d'évolution désespérante qui entraînent des conséquences néfastes et parfois même irréversibles sur l'audition.

Ces gouttes auriculaires possèdent, en outre, une activité antalgique nette, particulièrement appréciable dans tous les cas d'otites hyperalgiques.

Enfin, elles n'exercent aucun effet secondaire, comme l'a prouvé l'étude de la tolérance du produit effectuée tant sur le conduit auditif sain que sur le conduit lésé.

Voici un tableau récapitulatif qui résume globalement les résultats obtenus dans deux services où ont été réalisés les essais cliniques :

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS OBSERVES
dans les Services du Pr. MOUNIER-KUHN et du Dr. BOURDIAL

AFFECTIONS	NOMBRE DE CAS	EXCELLENTS RESULTATS	RESULTATS PARTIELS	PARACENTESES	ANTIBIOTIQUES GENERAUX	INTOLERANCES LOCALES ou GENERALES
OREILLE MOYENNE						
Otites aiguës	52	40	12	26	21	0
Otites catarrhales	33	26	7	1	11	0
Otites chroniques	26	11	15		22	0
Otorrhées tubaires chroniques	7	6	1		6	0
OREILLE EXTERNE						
Otite externe	21	21	0		0	0
Eczéma du conduit	20	20	0		0	0
Furoncles du conduit	19	19	0		4	0
TOTAL	178	143	35	27	64	0

- II -

EXPERIMENTATION CLINIQUE DU SOLUTE NASAL

Le soluté nasal utilisé répond à la formule suivante :

Métasulfobenzoate de Prednisolone	0,15 g
Chloramphénicol	0,25 g
Mercurothiolate sodique	0,003 g
Excipient parfumé ... Q.S. pour	100 g

Les essais cliniques de cette formule destinée à la rhinologie ont été effectués dans deux Services hospitaliers spécialisés en O.R.L. : le Service du Dr. HENROT à l'Hôpital Bretonneau de Paris, et le Service de Clinique O.R.L. du Pr. MOUNIER-KUHN de Lyon.

o o

I/- EXPERIMENTATION REALISEE DANS LE SERVICE du Dr. HENROT, à l'Hôpital Bretonneau, à Paris.

Ces essais ont été réalisés chez des enfants ; ils comprennent 76 observations réparties de la manière suivante.

I - Désinfection nasale pré-opératoire .... 3 cas

II - Désinfection nasale post-opératoire ... 4 cas

III - Infection ..... 47 cas

1- Coryza aigu ..... 5 cas
2- Coryza des maladies infectieuses ..... 3 cas
3- Rhinites muco-purulentes aiguës ..... 14 cas
4- Rhino-pharyngites de l'enfance ..... 12 cas

5- Sinusites aiguës ..... 3 cas
6- Rhinites muco-purulentes .... 10 cas

IV - Etats inflammatoires et allergiques du nez et des cavités annexes ..... 18 cas

1- Coryza spasmodique ..... 8 cas
2- Rhinites vaso-motrices infectées ..... 10 cas

V - Etude particulière chez le nouveau-né .. 4 cas

I - Désinfection nasale pré-opératoire.

Le soluté nasal a été prescrit à titre de désinfection rhino-pharyngée pré-opératoire essentiellement chez l'enfant, avant les amygdalectomies et les adénoïdectomies. Les résultats ont été très bons et la tolérance de la spécialité par la muqueuse nasale a été parfaite. Voici deux des observations :

= BEN... René, 8 ans.

- Préparation à l'adénoïdectomie.

- Pulvérisation 3 fois par jour avec le Soluté nasal, pendant la semaine qui précède l'intervention.

- Désinfection complète, muqueuse tout à fait propre pour le jour de l'intervention.

= PIN... Maria, 7 ans.

- Préparation à l'amygdalectomie et à l'adénoïdectomie.

- Pulvérisation 3 fois par jour avec le Soluté nasal, pendant la semaine qui précède l'intervention.

- Etat local parfait pour le jour de l'intervention.

II - Désinfection post-opératoire.

Dans 4 cas, le Soluté nasal a été utilisé comme désinfectant post-opératoire. Les suites opératoires ont été toujours très simples. Nous relatons ci-après une observation typique.

= REG... Jacques, 5 ans.

- Rhinorrhée purulente abondante une semaine après une adénoïdectomie, malgré un traitement post-opératoire à l'aide de solution de Collargol.

- Les tympans sont rosés, mais ils ont conservé leur relief. On prescrit des pulvérisations 3 fois par jour de Soluté nasal ; le 6ème jour, le nettoyage des fosses nasales est complet.

- L'enfant est revu au bout d'une semaine : le nez est parfaitement propre.

III - Infection du nez et des annexes.

Les formes aiguës sont, dans l'ensemble, celles qui permettent les résultats les plus intéressants. Les infections rhino-sinusiennes réagissent très bien aux pulvérisations de Soluté nasal.

1 - Coryza aigu.

Le banal rhume de cerveau a pu être traité, dans plusieurs cas, dès les premiers symptômes.

= CHO... Raymond, 34 ans.

- Rhume à son tout début avec picotements, éternuements, nez enchifrené.

- Pulvérisation 5 fois par jour avec le Soluté nasal.

- Dès le lendemain, on constate une bonne perméabilité objective, mais le nez reste subjective-

ment enchifrené.

2 - Coryza des maladies infectieuses.

Le Soluté nasal a été utilisé avec succès dans plusieurs cas de maladies infectieuses, avec des résultats satisfaisants.

= GUE... Pascal, 18 mois.

- Rougeole à la phase catarrhale.
- 4 fois par jour, pulvérisations avec le Soluté nasal.
- Au 2ème jour, l'écoulement est tari et la perméabilité nasale redevenue normale.

= PAT... Bernard, 8 ans.

- Catarrhe oculo-nasal important.

- A l'examen, signe de Koplik symptomatique d'une rougeole à la phase catarrhale.

- 4 fois par jour, pulvérisations de Soluté nasal.

- L'écoulement est tari au 3ème jour, la perméabilité nasale redevient normale ; l'examen rhinoscopique montre une régression des signes locaux.

3 - Rhinites muco-purulentes aiguës.

= KL... André, 13 ans.

- Rhinite muco-purulente + otite droite suppurée sur terrain asthmatique.

- Nez très sale ; sinus clairs à la diaphanoscopie.

- Ecoulement auriculaire droit de type tubaire.

- Pulvérisations à l'aide de Soluté nasal + traitement local de l'otite. Le traitement est bien supporté.

- Le résultat s'avère excellent : en quelques

jours, tout est rentré dans l'ordre.

- En une semaine : nez propre, oreille sèche.

= LEL... Gisèle, 15 ans.

- Rhinite purulente avec obstruction nasale et céphalées.

- Nez sale, muqueuse pituitaire rouge, épaissie, sinus normaux.

- Pulvérisations avec le Soluté nasal, inhalations balsamiques.

- En une semaine : guérison totale, nez propre, perméable.

4 - Rhino-pharyngites de l'enfance.

Le Soluté nasal a été utilisé dans les rhino-pharyngites du nourrisson et de l'enfant avec des résultats surprenants. La rougeur pharyngée cède en même temps ou très peu de temps après l'infection nasale.

= BOM... Jean-Claude, 6 ans.

- Rhino-pharyngite aiguë avec température à 38°.

- Nez un peu sale, gorge rouge.

- Pulvérisations 5 fois par jour avec le Soluté nasal.

- En deux jours, la température est normale, la rhinorrhée s'éclaircit.

- Au 4ème jour, la rhinorrhée est franchement muqueuse. Au bout d'une semaine, la gorge est encore un peu rouge, mais l'examen est par ailleurs négatif.

= LER... Dominique.

- Rhino-pharyngite + otite aiguë.
- Paracentèse bilatérale : pus des deux côtés.

- Pulvérisations avec le Soluté nasal.

- La rhino-pharyngite est guérie en une semaine ; les oreilles sont sèches, les tympans cicatriciels.

5 - Sinusites aiguës.

Le Soluté nasal a été employé, les résultats ont été positifs dans tous les cas. Il a été utilisé seul, sauf dans un cas.

= DUB... Jeanine, 30 ans.

- Sinusite fronto-maxillaire gauche, radiologiquement confirmée.

- Obstruction nasale, rhinorrhée purulente unilatérale, céphalées.

- Pulvérisations avec le Soluté nasal.

- En une semaine, la rhinorrhée a disparu, la perméabilité est redevenue satisfaisante.

= ARZ... Marcelle, 57 ans.

- Sinusite maxillaire bilatérale.

- Très mauvaise perméabilité nasale, rhinorrhée purulente bilatérale abondante, réaction thermique.

- Sulfaméthopyrazine per os.

- Pulvérisations avec le Soluté nasal + inhalations balsamiques, aérosols de pénicilline + Naphtazoline.

- Une semaine plus tard, amélioration déjà considérable de la perméabilité et de la rhinorrhée.

- 15 jours après le début du traitement : guérison.

6 - Rhinites muco-purulentes chroniques.

= CAR... Jean-Jacques, 8 ans.

- Rhinorrhée purulente bilatérale depuis une adénoïdectomie pratiquée l'hiver précédent.

- Nez objectivement sale.
- Sinus normaux.
- Pulvérisations 5 fois par jour avec le Soluté nasal.
- 7 jours après : rhinorrhée tarie, nez propre.

IV - Etats inflammatoires et allergiques du nez et des cavités annexes.

1 - Coryzas spasmodiques.

=HOC... Frédéric, 8 ans.

- Rhinite vaso-motrice avec obstruction à bascule, éternuements et hydrorrhée, toux spasmodique.

- A l'examen : pituitaire très pâle.

- Belladone, sirop d'alimémazine.
- Pulvérisations avec le Soluté nasal.

- 7 jours après, les signes fonctionnels ont pratiquement disparu, la pituitaire est moins pâle.

- Arrêt du traitement après 10 jours pleins : guérison.

2 - Rhinites vaso-motrices infectées.

Elles constituent une des indications majeures du Soluté nasal, en raison du pouvoir bactéricide du Chloramphénicol et de l'action anti-allergique du métasulfobenzoate de prednisolone.

= HOC... Jean-Louis, 6 ans.

- Allergie nasale ancienne, actuellement surinfectée, avec éternuements et obstruction.
- Rhinorrhée purulente bilatérale.
- Nez sale, pituitaire pâle.
- Pulvérisations avec le Soluté nasal.
- En une semaine, nez parfaitement propre.

- Au bout de 15 jours, la pituitaire est encore un peu pâle, mais les signes fonctionnels ont disparu.

= DOU... André, 15 ans.

- Allergie nasale surinfectée.

- Obstruction importante, éternuements, écoulement purulent bilatéral, pituitaire pâle.

- Par voie générale : antihistaminique.
- Localement : pulvérisations avec le Soluté nasal, 4 fois par jour.

- Le 8ème jour, les fosses nasales sont propres, l'obstruction a disparu ; il persiste un léger écoulement muqueux.

- Au 15ème jour, les signes fonctionnels ont rétrocédé ; on obtient la guérison qui se maintient après l'arrêt de la thérapeutique.

V - Etude particulière chez le nouveau-né.

Dans le Service du Dr. HENROT, ont été traités des nouveau-nés et des nourrissons atteints de coryza ou de rhino-pharyngite aiguë.

Le produit a été administré en instillations ou en pulvérisations, lorsque l'obstruction nasale n'était pas trop importante.

= DES... Christian, 2 mois.

- Otite aiguë paracentésée à l'âge de 9 jours; à 15 jours, apparition de paralysie faciale gauche. Antrotomie.

Depuis, la paralysie faciale a progressivement régressé et actuellement a disparu. Il persiste un écoulement auriculaire gauche intermittent. L'épisode actuel est consécutif à une rhino-pharyngite qui dure encore au moment de l'hospitalisation.

- Le Soluté nasal est instillé matin, midi et

soir, dans le nez ; soins d'oreille en attendant le résultat d'une culture et d'un antibiogramme.

- En 24 heures, le nez est nettoyé, mais il est encore encombré de mucus.

- Le 4ème jour, le nez est sec et normal.

- L'antibiogramme montre alors que les germes en cause étaient : Protéus et Staphylocoques pathogènes, très sensibles au Chloramphénicol.

Cette sensibilité au Chloramphénicol explique la rapidité du résultat obtenu avec le Soluté nasal.

o o

TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL

DES RESULTATS OBSERVES DANS LE SERVICE DU Dr. HENROT,
Hôpital Bretonneau, Paris

INDICATIONS	CAS	EXCELLENTS RESULTATS	ECHECS	INTOLERANCE
DESINFECTION PRE-OPERATOIRE	3	3	0	0
DESINFECTION POST-OPERATOIRE	4	4	0	0
INFECTION :				
- Coryza aigu	5	5	0	0
- Coryza des maladies infectieuses	3	3	0	0
- Rhinites muco-purulentes aiguës	14	13	1	0
- Rhino-pharyngites de l'enfance	12	12	0	0
- Sinusites aiguës	3	3	0	0
- Rhinites muco-purulentes chroniques	10	(6 rapides (3 partielles	1	0
ETATS INFLAMMATOIRES ET ALLERGIQUES				
- Coryza spasmodique	8	(7 rapides (1 partielle	0	0
- Rhinites vaso-motrices infectées	10	(6 rapides (3 partielles	1	0
ETUDE PARTICULIERE CHEZ LE NOUVEAU-NE	4	4	0	0
TOTAL	76	73	3	0

II/- EXPERIMENTATION CLINIQUE EFFECTUEE DANS LE SERVICE du Pr. MOUNIER-KUHN, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon.

Les essais cliniques réalisés dans ce Service portent sur 55 cas. Les indications ont été scindées en deux grands chapitres :

I - Etats infectieux rhino-pharyngo-sinusiens :

a)- Rhinites aiguës :

- Coryza aigu ..... 3 cas
- Rhinites des maladies infectieuses ..... 2 cas
- Rhinites purulentes ..... 2 cas

b)- Rhino-pharyngites aiguës :

- Rôle thérapeutique simple .....)
- Rôle de préparation à l'intervention .....) 11 cas

c)- Rhinites catarrhales chroniques :

- Rhinites chroniques infectieuses 1 cas
- Rhinites catarrhales tubo-tympaniques à retentissement auditif 1 cas
- Prophylaxie des suites auriculaires auditives .....)
- Traitements associés .....)
- Insufflations tubaires-aérosols.) 2 cas
- Prophylaxie nasale, Hygiène nasale .....)

d)- Sinusites fronto-maxillaires aiguës 2 cas

e)- Sinusites chroniques à rétentissement nasal ..... 2 cas

II - Etats inflammatoires et allergiques rhino-sinusiens :

a)- Coryza aigu spasmodique périodique,

rhume des foins ..... 2 cas

b)- Rhinite spasmodique allergique apériodique ..... 5 cas

c)- Polypose. Rhinite chronique vasomotrice ..... 4 cas
- Eternuements en salve.
- Obstruction nasale, hydrorrhée.

d)- Prophylaxie des voies aériennes supérieures chez l'asthmatique ..... 1 cas

e)- Sinusites maxillaires ou frontales allergiques non purulentes ..... 5 cas

f)- Prophylaxie post-opératoire :
- Prévention de l'infection ..... 1 cas
- Soins post-opératoires ..... 5 cas
- Epistaxis ..... 4 cas
- Suite de traumatisme ..... 2 cas

Voici un résumé de quelques cas cliniques traités par ce Soluté nasal.

I - Etats infectieux rhino-pharyngés et sinusiens.

a - Rhinites aiguës.

= G... Alain, 28 ans.

- Atteint d'une rhinite chronique depuis de longues années. Au cours d'un refroidissement, il survient un coryza aigu sur le fond chronique.

- Traitement : trois instillations par jour de Soluté nasal :

. Excellente désinfection.
. Traitement poursuivi 3 jours.
. Résultat maintenu après l'arrêt du traitement.
. Le malade s'est déclaré très satisfait.

= G... Pascal, 36 ans.

- Au cours d'un coryza banal, réaction sinusien-

ne maxillaire gauche.

- Traitement : Aérosols quotidiens de Goménol et Solumédine. En même temps, traitement local qui sera poursuivi 5 jours, avec 3 instillations par jour de la solution nasale.

- Amélioration fonctionnelle dès le 2ème jour.

- Guérison au 5ème jour : les fosses nasales ont retrouvé un aspect normal.

= P... Gisèle, 18 ans.

- Coryza aigu. Pas d'antécédents O.R.L..
- Traitement : 3 instillations par jour de la solution nasale.
- Amélioration fonctionnelle immédiate.
- Après 3 jours de traitement, la guérison s'est maintenue.

= B... Marie-Claude, 2 ans.

- 1ère hospitalisation :

. Antécédents rhino-pharyngés avec otite droite, il y a un an ; actuellement, très grosse rhino-pharyngite : les fosses nasales et le cavum sont pleins de sécrétions muco-purulentes et l'enfant ronfle la nuit.

. Depuis 48 heures, température à 39° avec angine rouge et adénopathie sous-maxillaire bilatérale ; le tympan droit a un aspect dépoli.

. Traitement : antibiothérapie générale : Pénicilline 1.000.000 U. par jour. Désinfection du nez par la solution nasale.

. Guérison : 48 heures plus tard, le tympan droit est normal, la pharyngite va mieux, mais les adénopathies restent grosses et douloureuses ; cependant, le cavum est totalement nettoyé et l'on envisage une amygdalectomie et une adénoïdectomie dans 48 heures.

- 2ème hospitalisation, un mois après, pour

rhino-pharyngite : il s'agit en fait d'une rougeole.

. Traitement : Pénicilline par voie générale, désinfection locale par le Soluté nasal afin d'éviter les complications : rhino-pharyngites si fréquentes au cours de cette affection, surtout en milieu hospitalier.

. Guérison : 3 jours plus tard, l'enfant est pratiquement guérie.

= M... Danielle, 20 ans.

- Au cours d'une épidémie hivernale, est atteinte d'un coryza aigu relativement minime, avec simplement une sensation de nez bouché.

- Traitement : amélioration fonctionnelle dès la première instillation de Soluté nasal.

- Guérison : en 48 heures, elle est totale ; la rhinoscopie est normale.

= M... Michel, 23 ans.

- Coryza aigu infectieux avec sensation d'obstruction nasale unilatérale. Se plaint, en outre, de moucher du pus verdâtre. Rhinoscopie antérieure: muqueuse très inflammatoire avec quelques traînées purulentes. Il ne semble pas s'agir d'une sinusite, car le malade n'accuse aucune douleur, ni spontanée, ni à la pression des différents sinus. En fait, la symptomatologie est uniquement locale et il n'existe pas de signes généraux.

- Traitement : instillations du Soluté nasal.

- Guérison : En 2 jours, la muqueuse perd son aspect très inflammatoire. En 8 jours, tout rentre dans l'ordre.

= T... Michel, 29 ans.

- Après un épisode grippal aigu, installation d'une rhinite purulente bilatérale, entraînant une obstruction nasale complète et une cacosmie nettement

perçue par le malade. Intégrité des sinus frontaux et maxillaires.

- Traitement : 4 fois par jour, pulvérisations nasales avec le soluté.

- Guérison totale au bout de 4 jours ; la perméabilité nasale est normale, la cacosmie subjective a disparu, ainsi que les sécrétions purulentes.

b - Rhino-pharyngites aiguës.

= G... Jean-Christian, 5 ans ½.

- A déjà fait un séjour dans le service pour otite bilatérale ayant nécessité une antrotomie bilatérale. Cet enfant est toujours enrhumé, atteint d'une otorrhée gauche presque permanente.

En raison de l'existence d'un énorme paquet de végétations, une adénoïdectomie est pratiquée.

Un mois après cette intervention, l'enfant est ramené par sa mère avec un important état infectieux de toute la sphère O.R.L.. L'examen montre une obstruction nasale complète par des sécrétions purulentes, ainsi qu'une rhinite vestibulaire importante. Le cavum est plein de pus, à l'origine d'une rhino-bronchite descendante. L'otorrhée gauche persiste.

- Traitement : Phénylracilline tous les deux jours, à 1.000.000 U.; 2 fois par jour, instillations nasales et auriculaires avec le Soluté nasal et les gouttes auriculaires.

- Guérison : 9 jours après l'admission, l'enfant sort du service, ne gardant qu'une petite perforation postérieure gauche en voie d'assèchement. Le nez et la gorge sont parfaitement propres.

= K... Mohamed, 5 ans.

- Adressé dans le service pour otites à répétition et rhino-pharyngite tenace. Atteint d'une otorrhée chronique bilatérale de type tubaire, avec réactication à chaque poussée de rhino-pharyngite.

C'est-à-dire à peu près tous les 15 jours.

- A l'examen : destruction complète du tympan droit ; à gauche : large perforation ; nez et cavum encombrés de muco-pus.

- Traitement : association du Soluté nasal et des gouttes auriculaires dans la désinfection locale.

- Guérison : 5 jours après l'admission, guérison totale de l'infection rhino-pharyngée et auriculaire.

= A... Yves, 12 ans.

- Volumineux paquet de végétations. Fosses nasales remplies de sécrétions purulentes.

- Traitement : pendant 6 jours, instillations biquotidiennes de la solution nasale.

- L'enfant est revu avec un nez parfaitement propre, sans aucune sécrétion. Muqueuse nasale peu congestive : l'adénoïdectomie est différée.

= D... Colette, 4 ans.

- Opérée le 29 Août des végétations sans complication.

- Le 26 Août, raideur de la nuque sans température. A l'examen, tympan gauche un peu congestif. Grosse congestion pharyngée expliquant le blocage des muscles antérieurs de la colonne cervicale. Il s'agit du syndrome de Grisel, ainsi que le confirment les radiographies de la colonne cervicale de face et de profil.

- Traitement : Pénicilline, 1 million d'U. par 24 heures. Cortisone : 15 mg par 24 heures. Instillations, plusieurs fois par jour dans chaque narine, de la solution nasale, pour essayer d'agir localement sur le point de départ pharyngé.

- Guérison : au bout de 5 jours, l'enfant ne présente plus aucun signe de torticolis et les radios sont pratiquement normales. Elles ne montrent plus

aucun signe de subluxation. L'enfant sort du service le 6 Septembre.

c - Rhinites catarrhales chroniques.

Résumé de certaines observations typiques.

= R... Armand, 23 ans.

- Jeune malade nageur quasi professionnel, appartenant au bataillon de Joinville. Atteint depuis l'enfance de rhinite chronique qu'aggravent les séances prolongées d'entraînement en piscine.

- Examen : Rhinoscopie antérieure : très légère déviation de la cloison, mais surtout pied de cloison prédominant du côté droit. Il est d'ailleurs intéressant de constater que l'aspect de la muqueuse, toujours inflammatoire, n'est guère modifié lorsque le malade se plaint d'un certain nombre de troubles fonctionnels :

. obstruction nasale,
. réactions tubaires avec sensation d'ouate dans les deux oreilles, plus intense du côté droit où existe le pied de cloison.

- Traitement : instillations du Soluté nasal à chaque fois; après quelques applications, le malade s'est déclaré très soulagé : non seulement la respiration nasale reprenait normalement, mais encore les phénomènes tubaires disparaissaient.

De cette observation, nous pouvons tirer deux conclusions :

1- l'action remarquable du Soluté nasal sur cette affection chronique entretenue par des circonstances extérieures, alors que persiste chez ce jeune homme la cause déclenchante, à savoir la malformation des fosses nasales ;

2- la rapidité de l'action du Soluté nasal après 2 ou 3 pulvérisations, soit à la fin du premier jour de traitement.

d - Sinusites maxillaires et frontales.

= Soeur FR..., 48 ans.

- Traitement à l'aide de la méthode de Proetz. Sinusite maxillaire subaiguë bilatérale évoluant depuis deux mois, avec température subfébrile, altération de l'état général, céphalées, cacosmie, fatigue intellectuelle et physique.

- Examen : raie de pus au niveau des deux méats moyens ; les radios des sinus de face confirment les données de la clinique : opacité homogène des deux sinus maxillaires.

- Antibiogramme : culture de pus sinusien.
Bactériologie : Cocci Gram négatif.
Cultures : chaînettes de pneumocoques.
Sensibilité du germe : pénicilline, bacitracine, terramycine, tétracycline, furadoïne, chloramphénicol, novobiocine, érythromycine.

- Traitement : 8 séances de Proetz :
. les 2 premières, avec Sylfamérazine sodique,
. les 6 suivantes, avec le Soluté nasal.

- Guérison clinique complète : apyrexie, reprise de l'état général et de l'activité.

= Mme A..., 40 ans.

- En Septembre : épisode infectieux sinusien aigu ; les radiographies montrent l'existence d'une parasinusite gauche, traitée alors par antibiothérapie générale et instillations nasales d'antibiotique et de vaso-constricteurs.

- Début Novembre : céphalée frontale intense, exacerbée lorsqu'elle se penche en avant.

- Examen : muqueuse nasale congestive des deux côtés, avec présence de croûtes, de mucosités et d'un peu de pus sur le plancher de la fosse nasale gauche ; par ailleurs, angine rouge, température à 38° ; radiographie : sinus maxillaire gauche complètement opaque.

- Traitement : série d'aérosols avec la solution

nasale complétée par des ponctions, lavage du sinus maxillaire gauche.

- Guérison : très nette amélioration au bout de 5 ponctions-lavages associées aux séances d'aérosolthérapie.

Au point de vue local, disparition des réactions infectieuses et congestives au niveau de la muqueuse nasale.

Au point de vue général, très importante amélioration des céphalées.

On peut penser que l'aérosolthérapie avec le Soluté nasal a été un adjuvant appréciable du traitement de base : ponctions-lavages du sinus maxillaire.

= H... Pierre, 27 ans.

- Sinusite maxillaire droite ; pus au méat moyen droit ; léger voile radiologique du sinus maxillaire droit.

- Traitement : antibiothérapie générale. 3 instillations par jour du Soluté nasal.

- Guérison : elle est totale au bout de 8 jours.

= Soeur V... Madeleine, 26 ans.

- Sinusite aiguë maxillaire bilatérale, céphalées, température 39°.

- Traitement : Antazoline per os, 3 comprimés par jour ; 2 aérosols par jour avec la solution nasale.

- Guérison : en 24 heures ; véritable vidange sinusienne, défervescence totale ; disparition des douleurs. Après 3 jours de traitement, guérison totale. On prescrit un traitement local d'entretien.

II - Etats inflammatoires et allergiques rhino-sinusiens.

a - Coryza aigu spasmodique périodique.

= R... Marie, 69 ans.

- Surdité bilatérale avec bourdonnements ; muqueuse nasale hypertrophiée et très congestive. Semble avoir présenté des crises de rhinite allergique très fréquentes, du type rhume des foins.

- Traitement : 6 pulvérisations par jour, pendant 10 jours, du Soluté nasal.

- Résultats : surdité inchangée ; les bourdonnements ont diminué d'intensité ; perméabilité nasale retrouvée.

= R... Marie, 50 ans.

- Rhume des foins typique.

- Traitement : 3 fois par jour, instillation de la solution nasale. Soulagement rapide.
Les instillations sont poursuivies pendant 15 jours. Nette amélioration qui semble s'être maintenue.

= R... Raymonde, 45 ans.

- Coryza aigu. Destruction nasale très importante.

- Traitement : pendant 2 jours, instillations de la solution nasale.

- Guérison totale en 8 jours.

= V... Jacqueline, 23 ans.

- Rhinite allergique.

- Traitement : 3 fois par jour, pulvérisations avec la solution nasale. Bon résultat au bout de 3 jours de traitement. Rechute, 2 jours après arrêt des pulvérisations ; celles-ci sont reprises, donnant alors un résultat rapide et excellent.

b - Rhinites chroniques vaso-motrices.

= G... Joseph, 60 ans.

- Atteint depuis de longues années d'une rhinite chronique. A utilisé un nombre incalculable de médications vaso-motrices, aggravant plutôt la symptomatologie. Obstruction nasale permanente.

- Traitement : 3 instillations par jour avec la solution nasale, pendant 8 jours. Amélioration nette, mais la guérison n'est pas acquise; le malade est confié à un allergologue. Une allergie microbienne aux staphylocoques et aux streptocoques est trouvée.

- Toute médication locale est arrêtée. La désensibilisation spécifique amène la guérison.

= D... Maurice, 31 ans.

- Coryzas subaigus très fréquents. Obstruction nasale moyenne ; muqueuse légèrement inflammatoire.

- Traitement : 3 fois par jour, instillations de la solution nasale. Amélioration rhinoscopique très nette ; l'obstruction nasale est augmentée.

Il y a là discordance entre les signes de l'examen et la symptomatologie alléguée par le malade.

c - Prophylaxie des voies aériennes supérieures chez les asthmatiques.

= F... Maria, 30 ans.

- Adressée dans le service pour bilan d'une dilatation des bronches évoluant depuis 6 ans.

- En raison d'une grippe contractée dans le service, la malade reçoit 4 pulvérisations par jour de la solution nasale.

Contrairement à son habitude, elle n'aura aucune poussée évolutive de l'infection bronchique.

d - Sinusites maxillaires ou frontales allergiques.

= G... Marie-Jeanne, 16 ans.

- Sinusite maxillaire bilatérale, pour laquelle elle a subi, il y a 3 ans, une cure radicale par Caldwell Luc.

Cette malade est une dilatée bronchique.

A l'examen : pus dans les deux fosses nasales.

- Traitement : instillation de la solution nasale ; en 10 jours de ce traitement, sédation incontestable des phénomènes sinusiens.

= B... Blanche, 60 ans.

- Epistaxis de moyenne abondance.

- A l'examen, après déméchage, on note :

. très grosse déviation de cloison à convexité droite ; muqueuse pâle, légèrement épaissie ;

. sur la tache vasculaire gauche, ulcération de la taille d'une lentille, cautérisée au Négatol.

- Traitement : le tamponnement antérieur étant en place depuis déjà plus de 48 heures, et le nez étant largement infecté, on pratique matin et soir des pulvérisations de la solution nasale.

4 jours plus tard, la malade est revue ; elle n'a pas resaigné.

La muqueuse nasale est toujours un peu pâle, mais moins congestive qu'à l'entrée.

Les fosses nasales sont parfaitement propres. La malade sort du service.

= L... Christine, 5 ans.

- Important traumatisme crânio-facial ; le soir même de son hospitalisation pour bilan des lésions, syndrome méningé qui signe la fracture de l'étage antérieur de la base du crâne.

- Traitement : Pénicilline, 10 millions d'U.; Sulfa-iso-diméxazine : 0,20 g par kg de poids ; désinfection locale par la solution nasale.

En 48 heures, la défervescence est totale et les signes méningés ont totalement disparu. L'examen endonasal montre un nez encore encombré de croûtes, mais sans sécrétions purulentes.

- Traitement poursuivi 10 jours encore. L'enfant sort du service 22 jours après son hospitalisation.

e - Prophylaxie pré- et post-opératoire.

= Y... Gilbert, 7 ans.

- Hospitalisé pour hématome post-traumatique de la cloison vu au 15ème jour. Incision bilatérale, drainage, mèche laissée à demeure pendant 24 heures.

- Traitement : après ablation de la mèche, deux instillations par jour de la solution nasale.

- A la sortie du service, la muqueuse de la cloison est absolument normale.

= R... Gisèle, 19 ans.

- Résection sous-muqueuse de la cloison ; la mèche est laissée pendant 48 heures.

- Traitement : pendant 5 jours, instillations de la solution nasale.

- Les phénomènes inflammatoires post-opératoires ont été évités ; la perméabilité nasale a été rétablie dès l'ablation de la mèche.

= G... Antoine, 5 ans.

- Hospitalisé pour fracture du nez; réduction de la fracture ; antibiothérapie générale pendant 4 jours, mèche pendant 4 jours ; à l'ablation de la mèche, instillation de Soluté nasal 3 fois par jour.

- L'enfant quitte le service avec une muqueuse nasale normale.

= C... Calogera, 19 ans.

- Cette jeune femme a fait une tentative de suicide : plaie compliquée du larynx, provoquée par un rasoir. Admise dans le service quelques jours plus tard, avec canule de trachéotomie et sonde nasale alimentaire. A l'entrée dans le service, elle a une température assez élevée à 38°5-39°, expliquée en grande partie par une surinfection pulmonaire à partir de la canule de trachéotomie. Elle supporte difficilement la sonde nasale qui l'irrite et entraîne également une hydrorrhée permanente.

- Traitement : On décide de lui faire, à titre de désinfectant nasal et pour essayer de calmer l'irritation provoquée par la sonde, des instillations biquotidiennes de la solution nasale dans la narine où passe la sonde oesophagienne.

Après 5 à 6 jours d'instillations, la malade supporte mieux sa sonde ; par ailleurs, l'infection rhino-pharyngée a complètement disparu.

- Un mois et demi après, lors d'un second séjour pour retouches chirurgicales de la cicatrice, il a été pratiqué un essai de la tolérance de la solution nasale chez cette jeune fille.

- 6 instillations nasales par jour pendant 5 jours. La muqueuse nasale, normale avant l'essai, l'est restée après.

TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL DES RESULTATS OBSERVES
dans le Service du Professeur MOUNIER-KUHN

INDICATIONS	CAS	EXCELLENTS RESULTATS	ECHECS	INTOLERANCE
I- Etats infectieux rhino-pharyngiens et sinusiens.				
- Rhinites aiguës :				
Coryza aigu	3	3	0	0
Rhinites des maladies infectieuses	2	2	0	0
Rhinites purulentes	2	2	0	0
- Rhino-pharyngites aiguës	11	11	0	0
- Rhinites catarrhales chroniques	4	3 rapides 1 partielle		0
- Sinusites aiguës	4	4	0	0
II- Etats inflammatoires et allergiques rhino-pharyngés.				
- Coryza aigu	2	2	0	0
- Rhinites spasmodiques allergiques apériodiques	5	4	1 échec	0
- Rhinites chroniques vaso-motrices	4	3	1 échec	0
- Prophylaxie des voies aériennes supérieures chez l'asthmatique	1	1	0	0
- Sinusites maxillaires ou frontales allergiques	5	5	0	0
- Prophylaxie pré- et post-opératoire	12	12	0	0
	55	53	2	

RÉSULTATS

Nous avons cité plusieurs observations où l'emploi du Soluté nasal a été concluant. Nous nous proposons d'analyser en détail tous les résultats des diverses affections traitées par cette association. Le tableau récapitulatif ci-après donne une appréciation d'ensemble de l'efficacité thérapeutique du produit considéré. (Cf. p. 91)

I - INFECTIONS.

1 - Coryza aigu.

Dans tous les cas, on a noté une amélioration fonctionnelle très rapide, soit immédiate, soit au 2ème jour. Le résultat se maintient après cessation du traitement.

2 - Coryza des maladies infectieuses.

Dans toute maladie infectieuse, la désinfection nasale est indispensable. C'est une notion sur laquelle on ne saurait trop insister, car on connaît la fréquence et parfois la gravité des complications dans le territoire O.R.L., qu'il s'agisse d'infections virales comme la rougeole, la grippe, ou infectieuses comme la scarlatine.

En période d'épidémie grippale, on doit donc fermer la porte d'entrée aux affections dont le point de départ est nasal. On n'agit pas sur le virus lui-même, mais c'est le virus qui fait le lit de l'infection bactérienne. A titre prophylactique, on doit enrayer cette dernière et éviter les complications. L'utilisation du Soluté nasal a été chaque fois couronné de succès et aucune complication n'a été enregistrée. Ce fait est remarquable chez les nourrissons qui sont soumis aux infections de crèches.

TABLEAU RECAPITULATIF GENERAL DES RESULTATS OBSERVES
dans les Services du Docteur HENROT et du Professeur MOUNIER-KUHN

INDICATIONS	CAS	EXCELLENTS RESULTATS	RESULTATS PARTIELS	ECHECS	INTOLERANCE
I- Infection :					
- Coryza aigu	8	8	0	0	0
- Rhinite des maladies infectieuses .	5	5			
- Rhinites purulentes aiguës	16	15	0	1	0
- Rhino-pharyngites aiguës	23	23	0	0	0
- Rhinites purulentes chroniques	10	6	3	1	0
- Rhinites catarrhales chroniques ...	4	3	1	0	0
- Sinusites aiguës	7	7	0	0	0
II- Etats inflammatoires et allergiques rhino-sinusiens :					
- Coryza spasmodique	13	11	1	1	0
- Rhinites vaso-motrices	14	10	3	1	0
- Coryza aigu	2	2	0	0	0
III- Prophylaxie soins pré- et post-opératoires	25	25	0	0	0
IV- Etude particulière chez le nouveau-né .	4	4	0	0	0
TOTAL	131	119	8	4	0

3 - Rhinites purulentes aiguës.

Ces affections ont fourni un vaste champ d'expérimentation en raison de leur fréquence. Le traitement de ces rhinites purulentes aiguës a été toujours positif. Il vise deux objectifs : traiter l'affection, éviter l'apparition d'otites, surtout chez le nourrisson où la trompe d'Eustache très courte fait communiquer directement l'oreille et le nasopharynx.

4 - Rhinites catarrhales chroniques.

Rhinites chroniques infectieuses.

Rhinites catarrhales tubo-tympaniques à retentissement auditif.

Les malades se déclarent très vite soulagés. Le Soluté nasal a été employé avec succès par projection dans les trompes d'Eustache à l'aide de la sonde d'Itard. C'est un mode d'utilisation du médicament très efficace. Dans tous les cas où l'atteinte auditive était nette, la récupération a été excellente.

Comme nous l'avons constaté pour les rhinopharyngites aiguës, il faut recommander les traitements associés : l'otosclérose est fréquente au cours des catarrhes tubo-tympaniques. Même quand elle n'existe pas, il faut presque systématiquement traiter le rhino-pharynx à titre préventif et prophylactique.

Lorsqu'il existe un catarrhe tubo-tympanique avec retentissement auriculaire infectieux et fonctionnel, il est bien évident que le déficit auditif est dû à des poussées anciennes de ce catarrhe tubo-tympanique.

Dans ce cas, il faut traiter la trompe et le nez pour arriver à guérir l'oreille.

Ceci nous amène à parler de deux modes d'utilisation particuliers du Soluté nasal : l'insufflation

tubaire et l'aérosol.

Ces méthodes sont très intéressantes, permettant une pénétration et un contact plus intime du produit avec la muqueuse.

a- Insufflations tubaires à l'aide de la sonde d'Itard :

Elles permettent d'obtenir une perméabilisation des trompes et de favoriser l'action du produit. Dans tous les cas où l'oreille était atteinte par l'infection, les résultats ont été excellents : les récupérations de l'audition ont été rapides.

b- Aérosols :

Ils réalisent une imprégnation parfaite des cavités rhino-pharyngées et nasales par le Soluté nasal.

En cas de difficulté pour réaliser la perméabilisation tubaire, les aérosols ont permis, grâce à l'action décongestive, antiphlogistique et bactéricide du produit, d'obtenir le rétablissement des processus physiologiques rhino-tubo-tympaniques.

5 - Sinusites.

Le Soluté nasal, employé soit en aérosols, soit en association avec des antibiotiques par voie générale, détermine une sédation rapide de la douleur et une amélioration fonctionnelle importante, suivies de la désinfection totale sur le plan infectieux. Cette double action est due à l'activité simultanée des composants de l'association : Chloramphénicol, d'une part, et Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone, de l'autre.

II - ETATS INFLAMMATOIRES ET ALLERGIQUES DU NEZ ET DES CAVITES ANNEXES.

Les résultats obtenus avec le Soluté nasal ont montré que son emploi est très justifié dans tous les

états allergiques. Dans les rhumes des foins, les rhinites apériodiques, les rhinites vaso-motrices, on remarque une diminution très nette des réactions inflammatoires ; l'amélioration fonctionnelle précède bien souvent la guérison complète.

Dans ces affections, le Soluté nasal agit sur les manifestations de brûlure, sur les éternuements et en diminuant l'hydrorrhée.

L'allergie pose des problèmes qui ont été soulevés de longue date. Déjà, lors des Journées O.R.L. de 1960, GAILLARD et FONTVIEILLE avaient mis en évidence l'intrication des phénomènes allergiques et de l'infection.

En ce domaine, deux éventualités sont à distinguer :

- soit la greffe infectieuse sur des lésions jusque là purement allergiques,

- soit l'infection cause d'allergie.

a)- Dans le premier cas :
greffe infectieuse sur des lésions jusque là purement allergiques, le processus évolue de la manière suivante :

- D'abord, modification des muqueuses sous l'effet du mécanisme allergique : infiltration tissulaire, éosinophilie, oedème ;

- Puis, l'incidence de ces modifications sur la défense contre l'infection : entrave au jeu normal de la filtration électro-statique, à celui du lysozyme, troubles de la fonction ciliaire ;

- Enfin, destruction mécanique, favorisant la stase et l'infection par continuité ou propagation.

b)- Dans le deuxième cas :
infection cause d'allergie, c'est avant tout celui de l'allergie microbienne ou virale. Cette notion repose sur des éléments expérimentaux : anaphylaxie expérimentale, allergie de type tuberculinique avec sensi-

bilisation active ou passive, phénomènes de Sanarelli et Schwartzmann, le germe microbien peut se comporter en allergène :

- soit que ses constituants jouent le rôle d'haptène,
- soit que ses nucléoprotéines agissent exactement comme toute autre protéine antigénique,
- soit enfin qu'il détermine dans les tissus lésés la formation d'auto-anticorps.

c)- En résumé,
deux allergies se distinguent :

- allergie immédiate, qui semble correspondre à l'ancienne allergie humorale. Ses manifestations cliniques sont le choc anaphylactique et, pour l'allergie humaine : rhinite spasmodique, asthme, eczéma atopique, urticaire.

- allergie à réaction retardée, de type tuberculinique : ses manifestations cliniques se traduisent par l'hypersensibilité des états infectieux, allergie de contact, granulome allergique.

Le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone, dérivé corticoïde soluble et diffusible par son activité anti-inflammatoire de surface, est remarquablement actif dans les phénomènes allergiques.

Le Chloramphénicol, pour un antibiotique à large spectre, est peu allergisant. Il provoque, grâce à la stérilisation microbienne totale, la suppression de l'antigène microbien et, par conséquent, des manifestations allergiques.

Au total, l'association agit par deux processus différents sur les phénomènes allergiques.

III - DESINFECTION NASALE PRE- ET POST-OPERATOIRE.

La Soluté nasal est très efficace dans la désinfection systématique pré- ou post-opératoire.

a)- Désinfection pré-opératoire.

Son utilisation a été prescrite à titre de désinfection rhino-pharyngée, essentiellement chez l'enfant avant amygdalectomie et adénoïdectomie.

La muqueuse est propre le jour de l'intervention.

Les suites opératoires sont simples.

b)- Désinfection post-opératoire.

Des résultats brillants ont été obtenus dans les suites d'amygdalectomie et d'adénoïdectomie. Les suites d'ablation de polypes du nez méritent une mention particulière. En effet, le produit permet une désinfection rapide et son emploi prolongé facilite la cicatrisation et semble retarder les récidives dans les cas invétérés.

Enfin, des résultats très intéressants ont été obtenus lors de traumatisme, d'intervention sur cloison, sinus.

La tolérance des drsins, des mèches et des sondes a été parfaite.

Il faut insister sur la nécessité de pratiquer systématiquement les instillations de Soluté nasal pendant un nombre de jours suffisant, afin d'obtenir une désinfiltration de la muqueuse.

IV - ETUDE PARTICULIERE CHEZ LE NOUVEAU-NE.

Une série de nouveau-nés ont été traités dans le service du Dr. HENROT, à Bretonneau.

- Ceux-ci étaient atteints de coryza ou de rhino-pharyngite aiguë ; dans tous les cas, la guérison a été obtenue.

- Il faut rappeler l'importance de la désinfection rhino-pharyngée chez les nouveau-nés, en raison du risque accru d'otite.

ETUDE DE LA TOLERANCE LOCALE DU PRODUIT

I - ETUDE DE LA TOLERANCE SUR UNE MUQUEUSE NASALE NORMALE.

1 - Etude de la tolérance locale aiguë.

Un lot de sujets a reçu 10 pulvérisations du produit pendant 3 jours consécutifs. De cette manière, la muqueuse nasale était constamment imprégnée de la solution nasale.

Après cette expérience, l'examen des patients a été pratiqué :

- le premier : immédiatement après les 3 jours de pulvérisations ;
- le deuxième : dix jours après l'arrêt des pulvérisations.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- Interrogatoire : aucune sensation désagréable, pas d'irritation locale.
- Examen clinique : muqueuse nasale normale, aussi bien à l'arrêt des pulvérisations que 10 jours après.

En conclusion, la tolérance locale aiguë est excellente, après pulvérisations de doses fortes et répétées.

2 - Etude de la tolérance locale chronique.

Elle a été entreprise sur des sujets répartis en deux groupes :

- 1er groupe : 6 pulvérisations par jour pendant 5 jours.
- 2ème groupe: 6 pulvérisations par jour pendant 10 jours.

Résultats :

- 1er groupe :

  Interrogatoire : aucune sensation désagréable, aucune irritation locale.

  Examen clinique : aucune modification à l'examen rhinoscopique.

- 2ème groupe :

  Interrogatoire : aucune sensation désagréable, pas d'irritation locale.

  Examen clinique : pas de modification à l'examen rhinoscopique,

  . soit le 10ème jour des pulvérisations,
  . soit 10 jours après leur arrêt.

II - ETUDE DE LA TOLERANCE SUR LA MUQUEUSE NASALE PATHOLOGIQUE

Sur 136 cas étudiés, soit dans le Service du Dr. HENROT, soit dans le Service du Pr. MOUNIER-KUHN, aucune intolérance n'a été constatée.

Il n'y a jamais eu le moindre signe d'intolérance locale : picotements, irritation, ou de réactions allergiques. Ceci est très intéressant à noter, en raison du grand nombre de nourrissons et d'enfants qui ont reçu cette solution.

ETUDE DE LA TOLERANCE LOCALE

Il est primordial d'étudier la tolérance locale et générale d'un soluté destiné à l'usage local en O.R.L..

I - TOLERANCE DES GOUTTES AURICULAIRES.

Cette étude a été faite en milieu hospitalier. Elle a porté sur la tolérance :

- du conduit auditif pathologique,
- du conduit normal,

à l'égard du produit.

1- Tolérance sur le conduit pathologique et l'oreille moyenne.

Dans chacun des différents groupes d'affections qui ont été traitées, la tolérance du produit a été soigneusement notée. Chaque malade a été interrogé ; on a fait préciser à chacun s'il ressentait quelques troubles subjectifs lors des instillations auriculaires. Voici les résultats de ces investigations :

- Dans le traitement des affections de l'oreille externe, aucune intolérance, pas de réactions locales ou générales.

- Dans tous les cas d'otites aiguës ou d'otites chroniques avec ouverture du tympan, les instillations n'ont produit aucune sensation douloureuse. C'est un point important à souligner, car les instillations au Siègle provoquent généralement des douleurs vives avec la plupart des solutions à base d'antibiotiques ou de dérivés corticoïdes. Les réactions locales sont parfois très marquées, surtout avec les solutions alcooliques.

Un seul cas d'intolérance légère, se traduisant

par quelques douleurs à l'instillation des gouttes, a été relevé par le Dr. HENROT. Ces manifestations étaient bénignes, puisque la malade a pu continuer le traitement jusqu'à la guérison.

2- Tolérance sur le conduit auditif normal.

On a comparé 2 groupes de 10 sujets ayant des conduits auditifs indemnes de toute lésion.

a)- Etude de la tolérance sur les sujets du premier groupe.

Les gouttes auriculaires expertisées ont été instillées 6 fois par jour pendant 4 jours. De la sorte, le conduit auditif de chacun des malades demeurait en contact permanent avec la solution testée. A la fin de l'épreuve, l'état du conduit est vérifié par otoscopie : aucune modification n'est notée. Le même examen, renouvelé 8 jours plus tard, ne met en évidence aucune altération de l'oreille externe. L'interrogatoire des patients ne révèle aucune sensation désagréable, pas d'irritation ou de prurit. La tolérance du produit a donc été tout à fait satisfaisante chez les patients de ce premier groupe.

b)- Etude de la tolérance sur les sujets du deuxième groupe.

Ceux-ci ont reçu 6 instillations par jour pendant 12 jours de suite. Cette durée d'emploi prolongée permet de vérifier si le produit n'exerce pas, à la longue, une action irritante ou ne détermine pas d'intolérances locales.

Deux examens otoscopiques, l'un au 12ème jour, l'autre 8 jours plus tard, ont vérifié les conduits. Il n'existait aucune irritation locale, les tympans étaient normaux. A l'interrogatoire des patients : aucune douleur, aucune irritation.

Cette étude montre que l'association métasulfobenzoate sodique de Prednisolone et Chloramphénicol est remarquablement bien tolérée, tant par le conduit normal que par l'oreille externe et moyenne malade.

Le métasulfobenzoate sodique de Prednisolone n'a pas provoqué de dessèchement. De plus, aucune réaction allergique n'a été constatée, ce qui confirme le faible pouvoir allergisant du Chloramphénicol.

II - TOLERANCE DU SOLUTE NASAL.

Au cours des essais cliniques du Soluté nasal, une attention toute particulière a été portée à la tolérance locale de cette forme, en raison de l'utilisation très large qui pouvait en être faite aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

La tolérance locale de ce soluté s'est avérée parfaite, ce qui confirmait les données de l'expertise toxicologique du produit.

Aucune réaction allergique n'a été décelée et les rhinoscopies successives n'ont pas montré de modifications de la pituitaire dues au traitement.

En résumé, aucune lésion dermique n'est apparue après utilisation courte ou prolongée, à forte ou à faible dose, des deux formes locales associant un antibiotique et un cortico-stéroïde. Il est important de souligner que, dans ces études comprenant un nombre élevé de cas, il n'a pas été constaté de réaction allergique au Chloramphénicol.

L'association chloramphénicol et métasulfobenzoate sodique de prednisolone est donc particulièrement intéressante en thérapeutique locale ou O.R.L., du fait même de son efficacité thérapeutique et de son innocuité parfaite.

C O N C L U S I O N S G E N E R A L E S

L'oto-rhino-laryngologie est une discipline médicale où les préparations à usage local trouvent une très large utilisation, tant en rhinologie qu'en otologie.

L'intérêt du soluté nasal et des gouttes auriculaires faisant l'objet de cette étude est d'apporter au contact même des lésions deux composants très connus et très actifs :

- un corticostéroïde : le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone ;
- un antibiotique : le Chloramphénicol.

= Le Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone, ester hydrosoluble, offre toutes les qualités requises pour être employé localement.

C'est un anti-inflammatoire, anti-allergique, anti-oedémateux, anti-érythémateux et anti-prurigineux à l'activité puissante.

Ce dérivé étant soluble dans l'eau est doué d'un grand pouvoir de diffusion. L'imprégnation locale et par conséquent l'efficacité du corticostéroïde peuvent s'exercer très facilement au sein des tissus lésés.

Il est très bien toléré, aucun trouble n'a pu, en effet, être décelé, tant au cours des expérimentations animales que lors des essais cliniques prolongés consacrés à ces deux formes locales.

= Le Chloramphénicol, antibiotique polyvalent et au large spectre, a fait l'objet de nombreuses publications, en raison des accidents sanguins qui lui ont été imputés et en particulier des aplasies médullaires.

En fait, il faut considérer que ces hémopathies :

- sont survenues après utilisation de l'antibiotique par voie orale ou surtout rectale ;

- souvent après administration de doses importantes et pour des affections ne relevant pas d'une antibiothérapie lors des traitements à court terme.

On n'a jamais eu la preuve d'accidents de cet ordre survenus après utilisation locale.

Il faut ajouter, pour la défense de cet antibiotique, si utile et souvent irremplaçable en raison de l'étendue de son spectre, que les atteintes sanguines sont très rares, compte tenu de la très large utilisation qui en a été faite. Citons, à ce propos, les travaux de BURTON et coll. sur l'utilisation à long terme du Chloramphénicol dans les mucoviscidoses. Ils révèlent là l'infime proportion d'altérations sanguines après des cures très longues (de plusieurs mois à plusieurs années) et à très fortes doses globales (plus de 1.000 g chez des enfants).

Les préparations faisant l'objet de cette étude contiennent un solvant peu pénétrant qui empêche la diffusion du Chloramphénicol et limite ainsi son passage sanguin. Enfin, par son spectre très large et sa puissante activité antibiotique, le Chloramphénicol est le traitement local de choix des infections oto-rhino-laryngées qui sont en général plurimicrobiennes.

L'association du Métasulfobenzoate sodique de Prednisolone et du Chloramphénicol permet une action

simultanée de ces deux principes actifs sur l'infection : l'inflammation et la douleur.

Les indications essentielles sont donc représentées :

= pour la forme otologique, par :

- les affections allergiques ou infectieuses de l'oreille externe ;
- les atteintes de l'oreille moyenne : otites moyennes aiguës, otites à répétition, otorrhées tubaires, suppurations chroniques ;
- les soins pré- et post-opératoires.

(Cf. Tableau p. 108)

= pour la forme nasale, les indications retenues sont:

- les infections rhino-sinusiennes ;
- les affections inflammatoires et allergiques du nez et des cavités annexes.

(Cf. Tableau p. 109)

Ces deux spécialités topiques constituent donc une arme thérapeutique dont l'utilisation judicieuse et rationnelle par le spécialiste ou l'omnipraticien permet d'obtenir un pourcentage important de résultats très positifs, même lorsqu'elle est mise en oeuvre sans l'appuint d'un traitement par voie générale.

TABLEAU des RESULTATS THERAPEUTIQUES
obtenus avec le SOLUTE AURICULAIRE

Le soluté nasal a été prescrit dans 151 cas. Les résultats sont résumés en pourcentage dans le tableau ci-dessous.

INDICATIONS	EXCELLENTS RESULTATS	RESULTATS PARTIELS	ECHECS
ETATS INFECTIEUX			
Rhinites aiguës - Coryza aigu	100 %		
Coryza des maladies infectieuses	100 %		
Rhinites purulentes aiguës	90 %		10 %
Rhinites muco-purulentes chroniques	60 %	30 %	10 %
Rhinites catarrhales chroniques	75 %	25 %	
Sinusites aiguës	100 %		
ETATS INFLAMMATOIRES ET ALLERGIQUES			
Rhinite spasmodique	80 %	10 %	10 %
Rhinites vaso-motrices .	60 %	20 %	10 %
Prophylaxie des voies aériennes supérieures ..	100 %		
Désinfection pré- et post-opératoire			

TABLEAU RECAPITULATIF des RESULTATS OBTENUS
AVEC LE SOLUTE AURICULAIRE
DANS 200 CAS D'AFFECTIONS D'OREILLE EXTERNE ET MOYENNE

INDICATIONS	EXCELLENTS RESULTATS	RESULTATS PARTIELS	ECHECS
OREILLE MOYENNE :			
- Otites aiguës	80 %	10 %	10 %
- Otites catarrhales aiguës	80 %	15 %	5 %
- Otites chroniques suppurées	40 %	40 %	20 %
- Otites chroniques tubaires	70 %	30 %	
- Suites opératoires ...	60 %	25 %	
OREILLE EXTERNE :			
- Eczéma du conduit	100 %		
- Furoncles du conduit..			
- Otite externe			
- Corps étrangers			

VU & PERMIS D ' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le président
de la thèse,

M. AUBRY

B I B L I O G R A P H I E

AUBIN A., TERRACOL J., GUERR'ER Y.- La cortisone et l'ACTH en O.R.L.- LVIème Congrès de la Société Française d'O.R.L. - Arnette, édit., 1958.

APPAIX A., CASTELAIN P.Y., BESSON J., OLIVIERI F.- Considérations sur les rhinites et les sinusites allergiques bactériennes.- J. Français O.R.L., Sept.-Oct. 1969.

APPAIX A., CASTELAIN P., BESSON J., ISNARD-RAYBAUD G.- Considérations sur les eczémas allergiques du conduit auditif externe.- J. Français O.R.L., Sept.-Oct. 1960.

AUZEPY P.- Rhinites et rhino-pharyngites de l'enfant et leurs conséquences générales.- Rev. Prat., 1-11-1961.

BERNARD J. et ATTAL Cl.- Les aplasies de la moelle et du sang provoquées par le Chloramphénicol.- S.H.P., 1955, 1150.

BOURDIAL J., CHOPPY E.- L'allergie naso-sinusienne.- E.M.C., O.R.L., 20.360 A-10.

BOURDIAL J., ANDRE P. et CLERC P.- Allergie naso-sinusienne.- Problèmes actuels d'O.R.L., 1966.

BRISSAUD H.E., RAYNAUD J.- La corticothérapie dans

les maladies infectieuses.- E.M.C. - Maladies infectieuses, 8005 J-10.

BROUTMAN J.- La douleur au cours des sinusites.- Thèse Paris, 1938.

CAMBERLIN G.- Les hormones en allergie et dans l'infection.- Congrès International d'O.R.L., 1961.

CORDONNIER V., LUNDY-MATHIEU M., DE BEER P.- Les limites de l'antibiocorticothérapie en dermatologie.- Sc. médicales Lille, 87, 8-9, Août-Sept. 1969, 475-487.

DE GENNES L.- Les incidents et les accidents de la corticothérapie.- L'Ouest Médical, 1959, XII, N° 20, 638-650.

EYSSAUTIER - A propos de certains méfaits des antibiotiques dans le traitement des otites aiguës. - J. Français d'O.R.L., Juin-Juil. 1955, 4, n° 4, 312-315.

GAILLARD J., REBATTU J.P.- Otites aiguës et antibiotiques.- Lyon Médical, 5-1-1968.

HENOCQ et BOUCHE J.- L'allergie microbienne en O.R.L.- Actualités O.R.L., 1961.

HURIEZ C.- Bilan de la corticothérapie en dermatologie.- Lille Médical, 1959, IV, n° 6, 403-431.

LEGALL M.- Du traitement des otites par les antibiotiques.- J. Méd. Chir. pratiques, Janv. 1956, 126, n° 1, 17-25.

LEMARIEY A. et MULLER M.- Oto-rhino-laryngologie infantile.- Masson, édit., Paris, 1956.

LLYOD A.V.C., GRIMES G., KON TAIK KHAW and HARRY SHWACHMAN - Susceptibility of staphylococci to chloramphenicol.- Arch. Int. Med. (Chicago), 105413, III, 1960.

LLYOD A.V.C., GRIMES G.- Chloramphenicol for long term therapy of cystic fibrosis.- J.A.M.A., 184, 13, June 29, 1963, 1001-1006.

MAYOUX et REBATTU J.P.- Variations de la flore microbienne des otites.- J. Français d'O.R.L., Mars-Avril 1956, 5, n° 2, 173-175.

MOUNIER-KUHN P. et BONNEFOY - La delta-hydrocortisone en oto-rhino-laryngologie.- Revue Lyonnaise de Médecine, 30 Juin 1958, VII, n° 12, 807-811.

MOUNIER-KUHN P. et FONTVIELLE J.- Les problèmes allergologiques en pathologie des voies respiratoires supérieures.- Rev. Méd. 1962, n° 20.

MOUNIER-KUHN P., FONTVIELLE J. et TASSIN M.- Infection et allergie en O.R.L.- Note de technique de désensibilisation.- J. Franç. O.R.L., Oct.-Nov. 1961, 10, n° 7, 937-942.

OLIVIERI - Considérations sur les rhinites et les sinusites allergiques bactériennes.- Thèse Marseille, 1961.

TERRACOL J.- La rhinite dite hypertrophique.- Les Maladies des fosses nasales.- Masson, édit., Paris, 1953, 2ème édit., 437-453.

TURPIN et VELU M.- Thérapeutique antibiotique.- Doin, édit., Paris.

VAN DE CALSEYDE P.- L'interdépendance de l'allergie infectée du nez et des bronches.- Congrès

international d'O.R.L., 1961.

VIC-DUPONT - Accidents et rançons de l'antibiothérapie.- E.M.C., Maladies infectieuses, 8005 B-50.

WAISBREN B.A., SINSLI and PUO-LIANG-CHANG - Administration of maximum doses of chloramphenicol.- A.J. Med. Sc., 245, Jan. 1963, 35-45.

WOLFROMM R. et coll.- Allergie.- Gaz. Méd. France, 10, VII, 1962, n° 13, 69.